



HAL
open science

Facteurs prédictifs de réponse au décubitus ventral chez les patients atteints d'un Syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère lié à la Covid-19

Matthieu Gabenesch

► **To cite this version:**

Matthieu Gabenesch. Facteurs prédictifs de réponse au décubitus ventral chez les patients atteints d'un Syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère lié à la Covid-19. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03426407

HAL Id: dumas-03426407

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426407>

Submitted on 12 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2021

N° : 2021LARE062M

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs prédictifs de réponse au décubitus ventral chez les patients atteints d'un Syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère lié à la Covid-19.

Présentée et soutenue publiquement le 01 octobre 2021 à 17h
à La Réunion

Par Matthieu Gabenesch

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Boukerrou

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Winer

Monsieur le Professeur Gazaille

Monsieur le Docteur Jabot

Monsieur le Docteur Cousty

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Timsit

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| SOMMAIRE DES TABLEAUX, FIGURES ET SCHEMAS : | 3 |
| ABREVIATIONS..... | 4 |
| INTRODUCTION..... | 5 |
| I) LE VIRUS SARS-COV-2 : | 5 |
| II) LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUË..... | 8 |
| OBJECTIFS DE L'ETUDE : | 15 |
| ARTICLE ORIGINAL..... | 16 |
| INTRODUCTION..... | 16 |
| MATERIAL AND METHODS | 17 |
| RESULTS..... | 20 |
| DISCUSSION..... | 21 |
| CONCLUSION..... | 24 |
| TABLES AND FIGURES | 25 |
| REFERENCES | 30 |
| DISCUSSION : | 35 |
| CONCLUSION | 39 |
| BIBLIOGRAPHIE | 40 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 47 |

SOMMAIRE DES TABLEAUX, FIGURES ET SCHEMAS :

| | |
|--|----|
| SCHEMA 1 | 6 |
| Structure virale du SARS-Cov-2 | |
| SCHEMA 2 | 14 |
| Principes physiologiques du décubitus ventral | |
| TABLEAU 1 | 25 |
| Caractéristiques des patients | |
| TABLEAU 2 | 26 |
| Association entre variables testées et réponse au décubitus ventral : analyse univariée | |
| TABLEAU 3 | 27 |
| Association entre variables testées et réponse au décubitus ventral : analyse multivariée | |
| FIGURE 1 | 27 |
| Variation de la réponse sur les 4 premières séances de décubitus ventral | |
| FIGURE 2 | 28 |
| Réponse en fonction de la compliance respiratoire | |
| FIGURE 3 | 28 |
| Réponse en fonction du délai entre premiers symptômes et séance de décubitus ventral | |
| TABLEAU S1 | 34 |
| Association entre variables testées et mortalité à J60 | |
| FIGURE S1 | 34 |
| Réponse en fonction du délai entre intubation et séance de décubitus ventral | |

ABREVIATIONS

ACE 2 : Angiotensin Converting Enzyme 2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ARN : Acide ribonucléique

Covid-19 : Coronavirus disease 2019

DAD : Dommage alvéolaire diffus

DV : Décubitus ventral

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

MERS-Cov : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène

PEP : Pression expiratoire positive

P_{plat} : Pression de plateau

R₀ : taux de reproduction

SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II

SARS-Cov-1 : Severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 1

SARS-Cov-2 : Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Coronavirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SpO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine

VILI : Ventilator Induced Lung Injury : Lésion pulmonaire induite par la ventilation mécanique

INTRODUCTION

Le virus SARS-Cov-2 (pour Severe Acute Respiratory distress Syndrome Coronavirus 2) est responsable de la pandémie Covid-19 (coronavirus disease 2019) qui débuta en novembre 2019 en Chine (1). Cette maladie affecte principalement le système respiratoire. Le taux d'admission en service de soins intensifs est élevé (environ 11%), ainsi que le taux de mise sous ventilation mécanique (7.1%) (2).

I) LE VIRUS SARS-COV-2 :

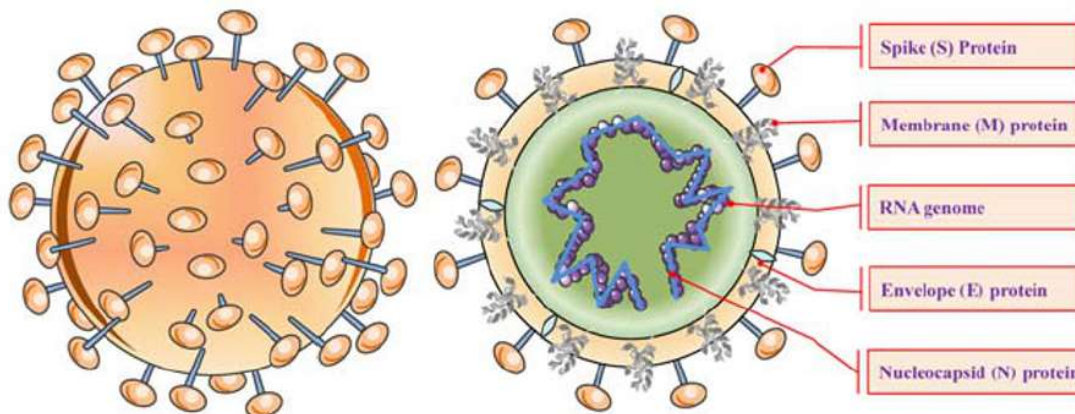
Structure virale

Le SARS-CoV-2 fait partie de la famille des Coronaviridae (3), dont nous connaissons 7 autres espèces. Le MERS-Cov et le SARS-Cov-1, apparus après 2000 et pouvant également entraîner des tableaux d'insuffisance respiratoire sévère, en font également partie. Leur nom provient de la forme des virions, sphériques et hérissés de spicules (spikes). Le réservoir naturel principal des coronavirus est la chauve-souris, et les similarités de séquence génomique de SARS-Cov-2 avec un type de coronavirus présent chez la chauve-souris et le pangolin (RaTG13), fait suspecter son origine zoologique (4).

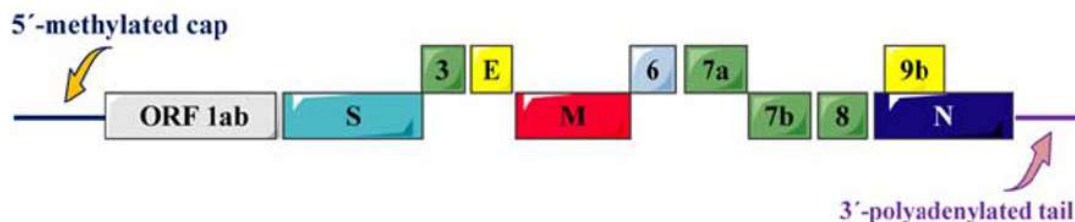
La structure générale de ces virus est semblable (5). Elle est composée d'une bicouche lipidique (d'origine membranaire de cellules parasitées) dans lequel s'imbriquent 4 protéines structurales : les protéines S (pour Spike), responsables de l'adhésion et de l'internalisation du virion dans la cellule, les protéines M (membranaires) qui lui donnent sa forme, les protéines E (enveloppe) nécessaires à l'assemblage viral, et les protéines N (nucléocapside) qui forment un complexe avec le génome viral. Ce génome viral est constitué d'une partie ORF1ab (la plus volumineuse), codant pour des protéines nécessaires à la réplication, et d'autres parties codant pour les protéines structurales S, M, E et N.

Schéma 1 : Structure virale du SARS-Cov-2 :

(a) Overall structure



(b) Genomic organization



Zhou H, Fang Y, Xu T, Ni WJ, Shen AZ, Meng XM. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2. *Br J Pharmacol.* 2020 Jul;177(14):3147-3161.

Adhésion, absorption, réplication, assemblage

Le virion adhère au récepteur ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) (3,6,7) présent principalement à la surface des cellules des voies respiratoires inférieures (mais également sur les cellules vasculaires, rénales, intestinales) (8), par l'intermédiaire de sa sous unité S1, tandis que la sous-unité S2 assure la fusion avec la membrane cellulaire. Une fois le génome viral libéré dans le cytoplasme, les ribosomes cellulaires, en traduisant ORF 1, permettent la production d'une réplicase (ARN-polymérase ARN-dépendante), elle-même responsable d'une part de la réplication du génome viral, et d'autre part de la transcription des gènes codant les protéines structurales. Ces transcrits ARN seront traduits par le système réticulum endoplasmique-Golgi cellulaire. L'ARN répliqué et les protéines structurales pourront

par la suite s'assembler pour former de nouveaux virions, relargués dans le secteur extracellulaire.

A noter que la distribution du récepteur ACE2 dans différents tissus explique la variabilité symptomatique de la Covid-19 (bronchique, gastro-intestinale, vasculaire, hépatique, myocardique).

La transmission du virus

La transmission du virus passe principalement par gouttelettes infectées, entraînant un contact direct ou indirect (surface contaminées) avec l'oropharynx et les voies respiratoires supérieures. A noter que les muqueuses conjonctivales et digestives peuvent aussi constituer une voie de contamination (6).

SARS-Cov-2 présente un taux de reproduction initial (R_0 , estimé à 2.5) plus élevé que les autres coronavirus et que certains virus *influenzae* pandémiques (et donc une transmissibilité interhumaine augmentée) (6,9). Ceci s'expliquerait par une liaison plus forte au récepteur ACE2 (10), une meilleure efficacité dans le processus d'invasion cellulaire (8) et un tropisme particulier pour le tractus respiratoire supérieur et la conjonctive (11). D'autres caractéristiques propres au SARS-Cov-2, comme l'absence d'intervalle temporel entre les premiers symptômes et la contagiosité maximale (la contagiosité pouvant même apparaître un ou deux jours avant les symptômes, rendant difficile les détections et isolements précoces), ou la forte proportion de formes légères, participent à cette transmission (6,9)

Le tableau clinique principal de la Covid-19 en réanimation est celui d'une hypoxémie profonde associée à des infiltrations pulmonaires parenchymateuses bilatérales, constituant un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA). Ce tableau concerne environ 31.5% des patients hospitalisés (12).

II) LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGÜ

Définition et physiopathologie

Le syndrome de détresse respiratoire aigüe, tel que décrit par la définition de Berlin (13), se caractérise par une hypoxémie (avec un rapport $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg (PaO_2 : pression partielle sanguine en oxygène ; FiO_2 : fraction inspirée en oxygène avec condition de pression expiratoire positive (PEP) à 5 cmH₂O) associée à des opacités radiologiques bilatérales, ne s'expliquant pas totalement par un œdème cardiogénique, une atélectasie, un épanchement ou une maladie nodulaire. A noter que la mise à jour de Kigali en 2016 (14), créée afin de permettre un diagnostic de SDRA dans des zones à ressources médicales limitées, définit le SDRA par un ratio $SpO_2 / FiO_2 \leq 315$ (SpO_2 : saturation en oxygène de l'hémoglobine) sans condition de PEP, et ajoute l'échographie pulmonaire comme moyen d'imagerie thoracique. La définition actuellement admise ajoute un délai inférieur à 7 jours entre le facteur causal (ou l'apparition de symptômes respiratoires) et l'insuffisance respiratoire aigüe. La profondeur de cette dernière permet de définir la sévérité du SDRA : léger pour un ratio PaO_2 / FiO_2 entre 201 et 300 mmHg, modéré entre 101 et 200, et sévère si inférieur ou égal à 100. Une différence de mortalité a en effet été montrée selon ces stades (13).

Le SDRA est une pathologie fréquente en réanimation. Dans l'étude internationale de large échelle LUNG SAFE de 2016, il représentait une incidence de 10% de toutes entrées de soins intensifs pendant une période de 4 semaines, et 23.4% des patients sous ventilation mécanique (15).

Sur le plan physiopathologique, l'agression de l'endothélium vasculaire de la microcirculation pulmonaire et de l'épithélium alvéolaire pour certains facteurs infectieux (toxines, bactéries, virus...), inflammatoires (cytokines, polynucléaires) ou physiologiques (stress mécanique, hypoxie, hyperoxie, hypercapnie) conduit, par l'intermédiaire de destruction de cellules et de jonctions intercellulaires à la perméabilisation des barrières entre secteur vasculaire, interstitium et secteur alvéolaire (16). Il en résulte un afflux intra-alvéolaire de liquide inflammatoire contenant cytokines et cellules immunitaires (notamment polynucléaires neutrophiles), et la formation de membranes hyalines (composées de cellules éosinophiles et de fibrine), tapissant la paroi alvéolaire. Ces 2 entités composent la

définition morphologique du Dommage Alvéolaire Diffus (DAD), et altèrent le passage normal du dioxygène (O_2) et du gaz carbonique (CO_2) entre les secteurs alvéolaires et vasculaires. Cette première phase est appelée phase exsudative, et dure environ 7 jours (16). L'œdème pulmonaire qui en résulte réduit le volume aéré pulmonaire, altère les rapports de ventilation-perfusion et favorise, par l'augmentation du poids pulmonaire, le collapsus de certaines unités fonctionnelles (plutôt présentes dans les parties dépendantes du poumon). Cette chute du volume disponible pour la ventilation aboutit à une baisse de la compliance du système respiratoire : c'est le concept de baby lung (17).

La compliance du système respiratoire se définit comme le volume courant divisé par la pression motrice (pression de plateau (P_{plat}) moins PEP). Elle est un bon indicateur du volume de poumon aéré. Dans la cadre d'un SDRA, elle reflète donc la taille du baby lung, volume pulmonaire sain résiduel permettant les échanges gazeux (18). Une compliance respiratoire statique inférieure à 20 ml/cmH₂O dans le groupe des SDRA sévères définit un sous-groupe de patient à plus haut risque de mortalité (13).

La phase inflammatoire se poursuit par la phase proliférative qui dure plusieurs semaines, pendant laquelle l'épithélium alvéolaire se reconstitue et le liquide se résorbe. Ce processus est altéré dans le SDRA où certains facteurs d'agression peuvent persister, et l'évolution fibrosante est redoutée.

Plusieurs causes de SDRA sont identifiées, passant par les facteurs d'agressions décrits plus haut : pneumopathie infectieuse bactérienne et virale en premier lieu, sepsis (pulmonaire ou extra-pulmonaire), inhalation (liquide gastrique, eau lors d'une noyade, fumée), traumatisme et brûlures sévères, pancréatite aiguë, accident transfusionnels (TRALI), syndrome de reperfusion...

Particularités du SDRA lié à la Covid 19

Il a été suggéré que le SDRA induit par la Covid-19 présente quelques caractéristiques différentes du SDRA « classique ». Principalement, l'implication majeure de l'atteinte vasculaire dans l'hypoxémie de ces patients (dysfonction de la vasoconstriction hypoxique, formation de microthrombi), expliquant que pour une hypoxémie égale, les compliances respiratoires des patients atteints de la Covid-19

soient supérieures à celles retrouvées dans le SDRA classique (19,20) . En effet, ces patients présentent un taux de D-dimères plasmatiques plus élevé que les patients atteints de SDRA classique, associé à une hypoperfusion de la circulation pulmonaire (révélée par angiographie scanographique) (19). Les autopsies pulmonaires de patients avec Covid-19 ont montré, en plus des lésions morphologiques classiques de SDRA, des thromboses diffuses avec microangiopathie et angiogenèse (21). Ceci peut expliquer le tableau particulier, en phase précoce de la pathologie, d'une hypoxémie profonde avec compliance respiratoire préservée, défini comme type « L » par *Gattinoni et al. (Low elastance, low lung weight, low recruitability, low ventilation-perfusion ratio)* (22). Cette phase peut se caractériser par une incohérence entre une détresse respiratoire absente ou modérée malgré une gravité radiologique (lésions interstitielles étendues (22)) et biologique (hypoxémie profonde (23)), permettant l'utilisation prolongée de thérapies non invasives de ventilation. Chez un patient intubé, cette phase particulière pose la question d'une stratégie différente de ventilation.

Chez certains patients, une réaction inflammatoire persistante (24,25) et des lésions alvéolaires auto-induites (concept de *Patient Self Inflicted Lung Injury* ou P-SILI, œdème alvéolaire provoqué par fortes variations de pressions transpulmonaires lors du travail respiratoire augmenté (26)) perpétuant l'afflux de liquide dans le compartiment alvéolaire, conduisent à un tableau de SDRA « classique » avec perte de volume pulmonaire aéré et diminution de la compliance (patients type « H » : *high elastance, high lung weight, high shunt, high recruitability* (22)). Une stratégie classique de ventilation mécanique protectrice paraît adaptée pendant cette phase (27). Cette évolution particulière de la pneumopathie à SARS-Cov-2 est bien sûr linéaire entre ces deux temps, et les mécanismes impliqués se chevauchent.

Comme autre particularité du SDRA à SARS-Cov-2, on peut évoquer le délai plus long entre les premiers symptômes respiratoires et l'installation du SDRA (limité à 7 jours dans la définition de Berlin (13), pour une médiane de 8 à 12 jours dans la Covid-19 (28)).

Le SDRA « classique » : prise en charge

Les modalités de ventilation invasive ont été le sujet de beaucoup d'études ces dernières années. La nécessité d'assurer les échanges gazeux tout en prévenant les lésions induites par la ventilation (*Ventilation Induced Lung Injuries* : VILI) a mené aux stratégies de ventilation protectrice. Celle-ci se caractérise d'abord par l'administration d'un volume courant limité (6 ml/kg de poids idéal théorique), après démonstration de son effet bénéfique sur la survie et la durée de ventilation mécanique (comparé à 12 ml/kg de poids idéal théorique) (29). L'administration d'une PEP haute, maintenant le recrutement alvéolaire, est aussi une des clefs de cette ventilation, bien qu'aucun protocole de titration ne soit actuellement consensuel (30,31). Le maintien de la pression de plateau sous la limite de 30 cmH₂O a montré un impact favorable sur la survie des patients, et fait partie des recommandations actuelles de grade fort. Aucune donnée actuelle ne permet d'émettre de recommandations concernant la limitation de la pression motrice, et celle-ci ne doit s'envisager qu'après échec de la stratégie de ventilation classique pour maintenir une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O (32).

Le rôle des manœuvres de recrutement (administration d'une pression continue importante pendant plusieurs secondes), améliorant transitoirement l'oxygénation, est encore incertain, mais semble favorable sur la survie (33). L'inhalation de vasodilatateurs pulmonaire (protoxyde d'azote, prostaglandine) améliore les rapports de ventilation-perfusion et l'oxygénation, sans impact prouvé sur la survie (34).

L'utilisation d'un curare, en phase précoce du SDRA (avec PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) fait actuellement partie des recommandations après la mise en évidence de son bénéfice sur la survie dans l'étude ACURASYS de 2010 (32,35). Néanmoins, l'inefficacité de son utilisation sur la survie dans l'étude de réévaluation ROSE de 2019 (de méthodologie différente), repose la question de son utilisation en routine (36).

La mise en décubitus ventral (DV) fait également partie de cette stratégie de ventilation protectrice. L'étude PROSEVA (37), randomisée multicentrique de 2013, réalisé sur 466 des patients en SDRA avec un ratio PaO₂/FiO₂ inférieur à 150 mmHg, a en effet montré une amélioration significative de la mortalité à 28 jours dans le

groupe traité par DV contre le groupe non traité par DV (16% versus 32.8%, respectivement).

Pour le moment, aucun traitement pharmacologique n'a témoigné d'une amélioration de survie chez les patients atteints d'un SDRA classique (16) : aspirine, surfactant, supplémentation en omega-3, ketoconazole, facteur VII recombinant... Plutôt qu'une réelle inefficacité, ceci illustre probablement la nécessité d'individualiser différents phénotypes de SDRA pour définir les populations cibles de traitements spécifiques (38).

Le décubitus ventral (prone positioning) dans le SDRA

Les bénéfices du DV en terme d'oxygénation dans l'insuffisance respiratoire aiguë en réanimation sont connus depuis sa description première en 1976 (39). Depuis, de nombreuses études ont corroborés ce bénéfice, en ciblant plus particulièrement le SDRA.

Pour comprendre les mécanismes impliqués, certains concepts physiopathologiques doivent être expliqués (17) :

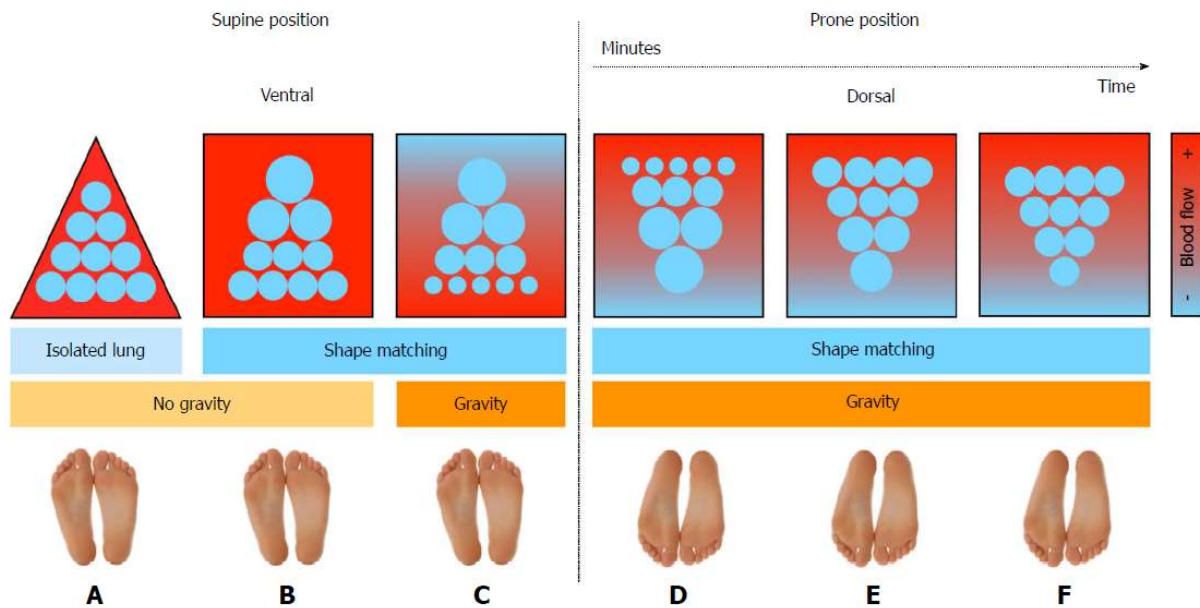
- Shape matching : Le poumon est un organe élastique conique (avec pointe antérieure et base postérieure) au sein d'une cage thoracique cylindrique rigide. La partie antérieure présente donc moins d'unités alvéolaires que les parties postérieures, mais pour un même volume. Durant la ventilation en décubitus dorsal, les unités alvéolaires antérieures présentent une inflation aérienne supérieure aux unités postérieures, et sont donc plus soumises au *stress* (pression induite par la ventilation sur les parois alvéolaires) et au *strain* (déformation volumétrique induite par cette pression), responsables de VILI (40).
- Dans le SDRA, en position de décubitus dorsal, l'augmentation du poids pulmonaire résultant de l'œdème (réparti lui-même diffusément) entraîne une surpression (superimposed pressure) vers les régions dites « dépendantes » du poumon (soumises à la gravité), c'est-à-dire les régions postérieures. Ceci est responsable d'une chasse de l'air et d'un collapsus des unités

fonctionnelles. Ceci est bien illustré par l'évolution classiquement postérieure des opacités radiologiques.

- Sur poumon sain, la perfusion pulmonaire en décubitus dorsal est préférentiellement postérieure. Sur un poumon de SDRA, celle-ci est redirigée vers les zones non dépendantes (contenant anatomiquement moins d'unités fonctionnelles) par plusieurs mécanismes : vasoconstriction hypoxique, chasse vasculaire par surpression et par distension alvéolaire de ventilation. L'hypoxémie s'aggrave donc par mécanisme de shunt droit-gauche.
- Durant un SDRA, la vasoconstriction hypoxique et la compétition entre pression de distension alvéolaire et débit sanguin entraînent une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et de la pression artérielle pulmonaire, pouvant mener au tableau de défaillance ventriculaire droite appelé cœur pulmonaire aigu. (41).
- Le cœur étant positionné antérieurement dans la cage thoracique, il repose sur le poumon en position dorsale.

En décubitus ventral, la surpression pulmonaire est redirigée vers les zones antérieures. De plus, le poids du cœur est redirigé vers l'avant, directement sur la cage thoracique (17). Il en résulte un recrutement aérique des zones postérieures, qui selon le shape matching dépasse (en nombre d'unités fonctionnelles) le dérecrutement antérieur. Le décubitus ventral induit donc une homogénéisation de la ventilation, le volume inspiré étant mieux réparti au sein des unités alvéolaires. Ceci a pour bénéfice de réduire le *stress* et le *strain* appliqués sur les parois alvéolaires par la ventilation mécanique, et l'espace mort. La perfusion postérieure s'améliore également (diminution de la surpression, de la surdistension et de la vasoconstriction hypoxique locale), corrigeant le shunt droit-gauche.

Schéma 2 : Principes physiologiques du décubitus ventral :



Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. World J Crit Care Med. 2016 May 4;5(2):121-36.

Le recrutement alvéolaire et la diminution de l'hypoxémie entraînent une diminution des résistances vasculaires pulmonaires, de la pression artérielle pulmonaire et donc de la postcharge du ventricule droit. La précharge ventriculaire droite est également augmentée par augmentation des pressions abdominales sur le retour veineux, ainsi que la précharge ventriculaire gauche par les deux mécanismes droits (42).

Les bénéfices physiologiques sont donc multiples : amélioration de l'oxygénation, clairance du gaz carbonique, protection des unités alvéolaires, protection cardiaque (17).

Le décubitus ventral n'est cependant pas un traitement dénué d'effets secondaires potentiels. Les plus représentés sont les escarres de compression, majoritairement faciaux, mais également au niveau des genoux et du pénis. La physiopathologie particulière du SDRA Covid, avec microthromboses vasculaires multiples et hypoxémie prolongée, faciliterait leur survenue (43), tandis que l'obésité sévère en est un facteur de risque (44). Comme autres effets indésirables sont retrouvés les saignements de la sphère oto-rhino-laryngée, et le déplacement des dispositifs

médicaux (sonde d'intubation, cathéters vasculaires, sonde naso-gastrique), voire une défaillance hémodynamique ou respiratoire aiguë (43,45).

Ventilation spécifique du SDRA Covid :

L'existence d'une phase d'hypoxémie à compliance conservée dans la pneumopathie à SARS-Cov-2 (patients type L (22)), où l'atteinte microcirculatoire prédomine, pose la question de la nécessité d'une stratégie de ventilation différente de celle du SDRA « classique ». L'administration d'une PEP élevée, expose à la surdistension alvéolaire, à l'augmentation de l'espace mort et à des complications hémodynamiques, sans bénéfice sur un poumon ne nécessitant pas de recrutement (46). La ventilation à petit volume (6 ml/kg), exposant à l'atélectrauma, est aussi remise en question en l'absence de troubles de la compliance (47). Actuellement, aucune donnée de la littérature ne permet de définir une stratégie de ventilation spécifique à la pneumopathie à SARS-Cov-2 (48).

Concernant l'utilisation du décubitus ventral, plusieurs études ont déjà montré un bénéfice en termes d'oxygénation et de rapport ventilation-perfusion dans le SDRA lié à la Covid-19 (49–51). Son utilisation est même discutée sur patients non intubés, avec un bénéfice possible sur le taux d'intubation (52) et la mortalité intra-hospitalière (53).

OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Notre étude a pour objectif de déterminer les facteurs cliniques et physiologiques prédictifs de réponse au décubitus ventral, et de préciser si cette efficacité est comparable aux formes « classiques » de SDRA. L'évolution au cours du temps de la réponse et son éventuelle association à la mortalité sont secondairement analysées.

ARTICLE ORIGINAL

Predictive factors of response to repeated prone positioning sessions in patients with severe Covid-19 induced Acute Respiratory Distress Syndrome.

M. Gabenesch^{1*}; F. Sinnah¹; Q. Staiquily²; S. Ruckly^{2,3}; E. de Montmollin^{1,3}; C. Dupuis^{1,3}.
PH. Wicky¹; L. Lefevre¹; R. Sonnevill¹; P. Jaquet¹; J. Patrier¹; G. Franchineau¹; M. Marzouk¹; A. Grinea¹; L. Bouadma^{1,3}; JF. Timsit^{1,3*}

¹ APHP, Medical and Infectious Diseases Intensive Care Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, 75018 Paris, France

² ICUREsearch, Statistical Department, 38160 Saint Marcellin, France

³ Inserm U 1137, Université de Paris, Sorbonne Paris Cite, 75870 Paris, France;

* Correspondence : mgabenesch@gmail.com / jean-francois.timsit@aphp.fr

ABSTRACT:

Background: Effects of prone positioning (PP) on blood oxygenation and survival are now established in severe forms of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) . Covid-19 induced ARDS presents some unusual characteristics compared to common ARDS.

Purpose : Determine predictors of response to PP in Covid-19 ARDS. Investigate association between response and day-60 mortality.

Design: Prospective monocentric study in Bichat-Claude-Bernard Hospital Medical ICU.

Patients : 43 patients with severe Covid-19 induced ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio < 150 mmHg).

Methods : Clinical characteristics, blood gas analysis and respiratory mechanics were analyzed at admission and each PP sessions. Response was defined as [(PaO₂/FiO₂ after PP – PaO₂/FiO₂ before PP)/ PaO₂/FiO₂ before PP] X 100. A negative binomial mixed model was used to evaluate predictors of response.

Results: Median response in the 137 examined sessions was 46.96% [8.22;125.7], decreasing along sessions. High SAPS II and extra-respiratory SOFA score decreased response, while obesity, low viral load and a 25 to 30 ml/cmH₂O respiratory compliance at session day (Crs) increased it. Obesity was an independent factor of high response (RR=1.27[1.06 ;1.52], p=0.009), and Crs < 25 ml/cmH₂O of poor response (RR 0.79[0.67 ;0.94]; p=0.007). Day-60 mortality was 77.4%, not associated with response.

Conclusions: In Covid-19 induced ARDS, obesity increases response to PP, while a severely altered respiratory compliance worsens it. Response is not associated with day-60 survival.

Keywords : SARS-CoV-2; Covid-19 ; acute respiratory distress syndrome ; prone positioning ; intensive care

INTRODUCTION

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS Cov2), responsible for the coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic (1) which occurred in late December 2019 and spread worldwide,

mainly affects the respiratory system. Admission rate in Intensive Care Units (ICU) is high (around 11 %), as well as need for mechanical ventilation (7.1%) (2). The common clinical setting of this disease is characterized by a profound hypoxemia associated with extensive pulmonary infiltrates, mimicking Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). This ARDS presentation concerns approximately 31.5% of the hospitalized patients (3). However, Covid-19 induced ARDS might present some unusual characteristics compared to common ARDS as defined by the Berlin definition (4–6) : longer timing between first symptoms and ARDS onset, an early phase with predominant vascular damage (7,8) and conservation of respiratory system compliance permitting prolonged noninvasive treatments despite profound hypoxemia (“L type” patients as described by *Gattinoni and al.* (9)), the inconsistency between radiological severity and clinical presentations. Yet, evolution into a classical ARDS (“H type” patients) leading to formal invasive protective mechanical ventilation can occur (5,6). Considering the atypical early phase of the Covid-19 induced ARDS, classical strategies of protective ventilation, like high positive end-expiratory pressure (PEEP) and low tidal volume, are being questioned (10,11)).

Prone positioning (PP) is part of actual recommendations for management of severe forms of ARDS (12,13). Physiological aspects of this efficacy are not completely eluded but would include a ventilation spatial homogenization thanks to dorsal recruitment, ventilation to perfusion ratio increase, the diminution of atelectrauma, of heart weight on lungs, and prevention of ventilator induced lung injury (VILI) (14). Some studies already found a positive effect of PP on blood oxygenation and ventilation to perfusion ratio in Covid-19 induced ARDS under invasive ventilation (15–17). Use of PP might even, in non-intubated patients, lower the intubation rate (18) and in-hospital mortality (19).

Our study aims to determine clinical or physiological predictors of response to prone positioning, in intubated patients with Covid-19, and to precise if this efficacy is comparable to classical forms of ARDS. Response evolution along time and its effect on survival are secondarily analyzed.

MATERIAL AND METHODS

Patients:

We performed a monocentric analysis in the medical ICU of Bichat-Claude-Bernard Hospital (France) between January and June 2020. Patients were included if intubated for a Covid-19 induced ARDS (confirmed by nasal Polymerase chain reaction test (PCR)), and if they received at least one prone

position session, practiced for a ratio of arterial oxygen partial pressure to the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio) < 150 mmHg after PEEP optimization (13).

Exclusion criteria were : Age < 18 years, pregnancy, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy before the first PP session.

Methods:

Data were prospectively collected throughout patients' care. All patients initially received protective mechanical ventilation as proposed in the actual recommendations on ARDS (11): Profound sedation and use of neuromuscular blockers, tidal volume set to 6 ml/kg of predicted body weight, PEEP set for a Plateau pressure ($P_{\text{plat}} \leq 30$ cmH₂O), prone position for a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 150 mmHg. These settings were kept as long as physiologically supported by patients (decrease of compliance making ventilation at 6ml/kg impossible, respiratory acidosis with blood pH <7.20 , indication of ECMO).

Duration of the PP sessions was at least 16h (12). These were stopped when $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ stayed above 150 mmHg or if not tolerated.

Data and endpoints:

Baseline characteristics of patients (age, body mass index (BMI), medical background, Simplified Acute Physiological Score II (SAPS II), Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), date of first symptoms, initial viral cycle threshold (CT) by nasal PCR) were recorded at admission.

Immunosuppression was defined by a history of organ transplantation, HIV infection, ongoing corticoid therapy for >1 month or $> 2\text{mg/kg}$, ongoing chemotherapy, targeted cancer therapy or aplasia.

For each PP session, several variables were collected:

- Arterial blood gases, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio before and after every PP session.

Response was defined as $[(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ after PP} - \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ before PP}) / \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ before PP}] \times 100$.

Time between prone execution and post-prone arterial blood gas was not standardized.

- Compliance of the respiratory system (C_{rs}), defined as tidal volume (V_t) divided by driving pressure (P_{plat} minus PEEP): $C_{\text{rs}}: V_t / (P_{\text{plat}} - \text{PEEP})$. It was calculated on supine position, before prone execution. P_{plat} was automatically measured after an end-inspiratory occlusion inferior to one second. PEEP was measured without end-expiratory occlusion.

- Time between intubation and PP session, and between first Covid-19 symptoms onset and PP.

- Body weight, and its variation from admission.

- Extra-respiratory components of the SOFA score (extra-respiratory SOFA) as well as isolated renal and cardiovascular items (20).

The primary endpoint was response to PP, as a continuous variable. Some variables were separated in different classes:

- BMI, following common definitions: $< 25 \text{ kg/m}^2$; $25 \leq \text{BMI} < 30$ (overweight); $30 \leq \text{BMI} < 35$ (class I obesity), ≥ 35 (class II and III).

- C_{rs} : $< 20 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ (one of the characteristics of the higher-risk ARDS patients (4)); $20 \leq C_{rs} < 25$; $25 \leq C_{rs} < 30$; $\leq 30 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$.

- Body weight variations and delays, following quartiles of our population.

Association between response and day-60 mortality was assessed. Responders were defined by a 20% increase in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, as this threshold appears as the most commonly selected by physiologists (21–24). We also investigated outcome using a higher threshold, 50%.

Ethics:

The OutcomeRea™ database has been approved by the IRB of Clermont-Ferrand (# 5891) and is in accordance with the French law (Approved by the French Advisory Committee for Data Processing in Health Research (« Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche #08-409bis» and “Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés” #999,262). Data collections and analyses followed the MR004 procedures. The study was conducted with the understanding and consent of each participant or surrogate.

The authors disclose that they do not have any conflict of interest.

Statistics:

Results are reported as the median and interquartile range (IQR) or as counts (%). To assess the predictive factors of PP response we used a negative binomial mixed model with patient as random effect factor. Adjustment was made on PP response of the previous session $\geq 50\%$ except for the first session. The following clinically relevant variables were entered in the multivariate model: SOFA without respiratory parameter before PP session, CT on admission > 25 , BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ and time between intubation and PP session ≤ 7 days. Mann-Whitney test was used to compare median response between day-60 survivors and day-60 decedents. An additional analysis on the same population were performed on day-60 mortality with a Cox regression model adjusted for covariates that were significantly imbalanced between groups. Analyses were performed using SAS 9.4 (SAS,

Inc., Cary, NC) and R 3.4 (R foundation for statistical computing, Vienna, Austria) software. Differences were considered significant when the probability (p) of a type I error was $< 5\%$.

RESULTS

From January to June 2020, 43 patients admitted for a SARS-Cov2 induced ARDS received prone positioning in Bichat-Claude Bernard medical ICU. Each participant underwent from 1 to 8 prone positioning sessions, for a total of 137 sessions. Baseline characteristics are listed in **Table 1**.

Mean response on overall sessions was $75.05 \pm 95.96\%$ (Median $46.96 [8.22;125.7]$) with better responses in the first sessions. On the first PP session, response was high ($95.86 \pm 96.43\%$ (Median $89.47 [25.85; 130.92]$). Response decreased along sessions (**Fig 1**).

Risk factors of response in the univariate and multivariate analysis are presented in **Table 2** and **Table 3**. Importantly, BMI ($25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$: RR: $0.93[0.74;1.19]$; $30 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$: $1.26[0.88;1.8]$; $\geq 35 \text{ kg/m}^2$: RR: $1.52[1.13;2.04]$) and initial Cycle Threshold (CT) ≥ 25 (RR: $1.25[1.01;1.55]$; $p = 0.0416$) were predictors of better response whereas chronic renal failure (RR: $0.74[0.57;0.95]$, $p=0.0204$) and immunosuppression (RR: $0.73[0.56;0.96]$ $p=0.0248$) were predictors of poor response. An association between obesity and response was also found in multivariate analysis (for a BMI ≥ 30 : RR: $1.27[1.06;1.52]$, $p = 0.009$).

At admission, severity calculated by the SAPS II score and extra-respiratory SOFA score were significantly associated with worse response (respectively RR: $0.99[0.98;0.99]$, $p=0.0001$ and RR: $0.96[0.93;0.99]$, $p=0.013$). During follow-up (before each PP session), results were similar for extra-respiratory SOFA score (RR: $0.97[0.94;1]$, $p = 0.0347$) divided into its cardiovascular (score ≥ 3 , i.e catecholamine infusion) and renal components (score = 4) (respectively RR: $0.83[0.7;0.99]$, $p = 0.0365$ and RR: $0.82[0.67;0.99]$; $p= 0.0437$). Body weight variation from admission was not correlated with a positive response ($p = 0.0992$), as well as hypercapnia and acidosis ($0.95[0.79;1.15]$ $p = 0.61$ and $1.01[0.81;1.25]$ $p = 0.96$, respectively).

Respiratory compliances calculated before PP session, divided in classes, were significantly associated with response, with a particular pattern. Maximum response was observed between 25 and 30 ml/cmH₂O (**Table 1, Fig 2**), and decreased in superior and inferior classes (Class [20-25] ml/cmH₂O : $0.91[0.75;1.1]$; class $< 25\text{ml/cmH}_2\text{O}$: RR : $0.71[0.57;0.87]$; Class $\geq 30\text{ml/cmH}_2\text{O}$ taken as a reference, $p = 0.046$). Compliance $< 25 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ was also an independent factor of response in multivariate analysis (RR= $0.79[0.67;0.94]$ $p = 0.007$).

Association between response and time from intubation to PP and was also significant, with better response for PP before 4 days of intubation, and worse response after 11 days (< day 4 taken as reference, [day4-day7]: RR: 0.75[0.63;0.89], [day7-day11]: RR: 0.8[0.66;0.97], \geq day 11: RR:0.72[0.58;0.89], $p = 0.011$). This was not confirmed in multivariate analysis with a 7 day threshold (RR: 1.1[0.94-1.29], $p = 0.25$). This result was not reproduced when time from first symptoms to PP session was used ($p = 0.14$).

Day-60 mortality in our population was 32/43 (74.4%). Response to prone position did not predict survival (**Table S1**). However, response along time was significantly higher for day-60 survivors from 18 days after the first symptoms occurred (**Fig 3**). Cox model on factors associated with day-60 mortality is presented in the supplemental (**Table S1**).

DISCUSSION

Our study found that response to prone positioning in Covid-19 induced ARDS patients is high. Other studies on improvement of oxygenation in Covid-19 ARDS observed a lower response at first PP session (89.5% of median response in our study versus 48.2% in the study of *Weiss et al.* (16), and median improvement of PaO₂/FiO₂ ratio from 102 to 175 in our study versus 104 to 161 of in the study of *Gleissman et al.* (15)). In comparison with other studies on classical ARDS which mostly studied only one PP session, response in our population on first session seems strikingly higher (24–26). Global response, compared to other studies on classical ARDS in which all PP sessions were investigated, seems also better (22,27,28). Another study of *Park et al.* (29) compared prone positioning response between Covid-19 ARDS and non-Covid-19 ARDS, on the first session. The improvement in oxygenation (and static respiratory compliance) was, as in our study, more pronounced in Covid-19 ARDS patients, but these results were not significant when patients were matched on prior PaO₂/FiO₂ ratio or static respiratory compliance.

Plus, our findings suggest a relationship between duration of disease and response to PP, with a decrease of response between different sessions and over time. *Gleissman et al.* found a similar decrease of oxygenation improvement after the third session of PP in Covid-19 ARDS (15). Studies on classical ARDS provide discordant results on this matter (24–26,28,30). However, all causes of ARDS were represented in these studies, while in the particular Covid19-induced ARDS, time seems to have a real impact on the type of respiratory dysfunction, from a moderate interstitial edema worsened by vascular thrombosis and endothelial dysregulation (7,8,31) (type L patients) to a common ARDS alveolar damage and collapse (type H patients) (9). This singular evolution in respiratory mechanics

may explain the association between time and response, but also our results on compliance. Indeed, best response was obtained for compliances between 25 and 30 ml/cmH₂O, decreasing above 30 ml/cmH₂O and under 25 ml/cmH₂O. In the group with better compliances, prone position is used earlier in the course of the disease, when potential of alveolar recruitment is not yet at his acme. On the opposite, groups with worse compliances are at a stage of gravity where benefits of prone position seem to be reduced. Plus, we highlight that low compliance, under 25 ml/cmH₂O, is an independent factor of bad response. Only one previous study on classic ARDS investigated differences of compliance between responders and non-responders, with a negative result (26). Another study on PP in Covid-19 ARDS highlighted differences in terms of oxygenation and respiratory compliance responses, between groups of high recruiters (exhibiting improvement on oxygenation and respiratory compliance during PP, and after re-supine) versus low recruiters (improvement on oxygenation during PP only) (32).

However, day-60 mortality rate is high (74.4%). The COVID-ICU study (33), on a larger scale, observed a day-60 mortality of 50% in the severe ARDS group, while *Ferrando et al.* (34) found 39% of day-28 mortality for the same severity. However, patients who underwent an extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy before the first PP session were excluded from our study, virtually increasing our mortality rate. The study of *Ursino et al.* (35), assessing predictive factors of mortality at ICU admission using a multistate model, found a predicted day-60 mortality of 44.7% (95% CI: 48.8–50.6%) for patients under invasive mechanical ventilation and 59.2% (95% CI: 49.4–69.0%) for patients under ECMO.

In comparison, for classical ARDS, the PROSEVA study (13) found a day-90 mortality of 23.6% (in the prone position group), and hospital mortality in the severe ARDS group of the LUNG SAFE study (36) was 46.1%. These findings highlight the peculiar severity of the Covid 19 induced ARDS, compared to the “common” ARDS. This dissociation between good response and high mortality may be explain by a best response found when alterations on respiratory mechanics are already important (compliance between 25 and 30 ml/cmH₂O in our study). Plus, there is a unique endothelial alteration in the Covid19 disease, that could potentially worsen outcome (37). The temporality of our inclusions, only during the first Covid19 wave when physio-pathological understanding was still vague and standard of care unclear, may also explain high mortality.

Eventually, no statistical association between response and mortality is found in our study. This is in line with a previous study on classic ARDS (38,39), underlining that prone position may be beneficial on survival independently of its response on oxygenation. This benefit was effectively found in other studies on intubated Covid19 patients (40), and *Matthews et al.* (41) observed a significant lower risk

of death for patients turned early in prone, with a hazard ratio of 0.84. In the forementioned study of *Park et al.* (29), no correlation was found in the Covid-19 ARDS group, between response to the first session of prone positioning and survival. However, improvement in oxygenation was significantly higher in patients who successfully discontinued mechanical ventilation. Inversely, *Weiss et al.* (16) observed a higher response in the second and third PP session in patients who did not die or require ECMO (treatment success group).

Yet, comparison between day-60 survivors and day-60 decedents (Fig 3) suggest a higher response in the survivor's group after 18 days of disease. However, only 7 patients remained in the day-60 decedents group after 18 days, constituting a major bias. Given the high global response, a higher threshold, might have been more suitable. Lack of power due to low number of subjects may also have biased results.

In our study, several variables that could possibly affect PP response are tested. Hence, relationship between viral CT and response on the hypothesis that viral charge in respiratory tract would negatively influence response, is investigated. An association is found in univariate analysis, but not confirmed in multivariate.

Clinical severity (SAPS II) and gravity focused on organ impairments (extra-respiratory SOFA) is negatively associated with response. Kidney and cardiovascular failures (because of their possible impact on pulmonary edema, by fluid retention and endothelial dysfunction) is also associated with response worsening along the course of Covid19 ARDS. Same result is found for medical history of chronic renal failure. This result is not confirmed in multivariate analysis, but possibly biased by SOFA items on hepatic and coagulation failures. However, body weight variation, potentially reflecting fluid balance, is not associated with a positive response. Severity scores at admission are usually associated with mortality in severe ARDS patients (13,42) but some studies found no correlation with response on PP, either in classical or Covid19 related ARDS (15,24,25,28).

Obesity and more precisely variation in BMI is also correlated with better response, confirmed in multivariate analysis. Same results were found in an observational study by *Dejong et al.* (22) where obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) had a significantly better response to PP than non-obese patients (mean : 88% vs 54%, $p= 0.04$). This could be explained by a higher amount of atelectasis and ventilation inhomogeneity during ARDS in this population, with a reduced baseline Functional Residual Capacity, thus a better potential of answer on recruitment maneuvers (43,44).

Chronic immunosuppression, known as a predictive factor of mortality in ARDS (45), is also associated with bad response in univariate analysis.

Our study has several limitations. First, only a limited number of patients were enrolled in this monocentric study. Respiratory system compliance was calculated on semi-static plateau pressure, which can underestimate physiological compliance. Prone position in our population was instituted for a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg (following the actual recommendations after PROSEVA study output (13), while most previous studies analyzed response on all ARDS severity). On the hypothesis that patients with severe ARDS benefit more of treatment by PP, comparison with these studies may overestimate the superiority of our results. No physiological measurements such as intra esophageal pressure for a better PEEP optimization was made. Plus, no standardization regarding session duration, time between prone and arterial blood samplings were made.

CONCLUSION

In Covid-19 induced ARDS, response to prone position on oxygenation seems higher than usual ARDS, especially at the beginning of the course and for respiratory compliances moderately altered. Obesity was an independent factor of better response in our population, result that we can also find in usual ARDS. Cardiovascular and, mostly, renal dysfunction worsened answer to prone position, as severe alteration of respiratory compliance. Mortality is particularly high compared to usual ARDS, and despite a significantly better response for survivors after 18 days of disease evolution, no correlation was found between response and day-60 mortality.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Patients' baseline characteristics

| Characteristics | n = 43 |
|---|-----------------------|
| Age (year), median [IQR] | 62.3 [51.1 ; 69.2] |
| Male sex, n (%) | 30 (69.8) |
| Diabetes mellitus, n (%) | 12 (27.9) |
| Chronic Heart Failure, n (%) | 5 (11.6) |
| Chronic Kidney Failure, n (%) | 9 (20.9) |
| Immunosuppression ¹ , n (%) | 9 (20.9) |
| Body mass index (kg/m ²), median [IQR] | 28.8 [25.9 ; 33.3] |
| Simplified Acute Physiology Score II at admission, median [IQR] | 28 [22 ; 36] |
| Extra-Respiratory SOFA score ² at admission, median [IQR] | 1 [0 ; 4] |
| Initial Viral Cycle Threshold ³ , median [IQR] | 23.6 [21 ; 28.1] |
| PaO ₂ /FiO ₂ ⁴ ratio at intubation, median [IQR] | 119.4 [76.85 ; 174.1] |
| Respiratory compliance at intubation (ml/cmH ₂ O), median [IQR] | 30.76 [25.34 ; 37.5] |

¹ Defined by medical history as: organ transplantation, HIV infection, actual corticoid therapy for >1 month or > 2mg/kg, actual chemotherapy or targeted cancer therapy, aplasia.

² Cardiovascular, renal, coagulation, neurological and hepatic items of Sequential Organ Failure Assessment

³ Obtained by Polymerase Chained Reaction on respiratory tract swab

⁴ PaO₂ : arterial partial pressure of oxygen, FiO₂ : fraction of inspired oxygen

Table 2. Association between variables and response (negative binomial mixed model, univariate analysis)

| Characteristics | Relative Risk [95% CI] | P Value |
|---|------------------------|---------------|
| Age > 65 years | 0.77[0.64;0.92] | 0.0035 |
| Diabetes mellitus | 0.94[0.76;1.17] | 0.5956 |
| Chronic Heart Failure | 0.84[0.63;1.13] | 0.2472 |
| Chronic Kidney Failure | 0.74[0.57;0.95] | 0.0204 |
| Immunosuppression ¹ | 0.73[0.56;0.96] | 0.0248 |
| BMI in classes: | | |
| < 25 kg/m ² (reference) | 1 | 0.0158 |
| [25 ; 30[kg/m ² | 0.93[0.74;1.19] | |
| [30 ; 35[kg/m ² | 1.26[0.88;1.8] | |
| ≥ 35 kg/m ² | 1.52[1.13;2.04] | |
| Initial Viral Cycle Threshold > 25 ² | 1.25[1.01;1.55] | 0.0416 |
| Simplified Acute Physiology Score II, at admission | 0.99[0.98;0.99] | 0.0001 |
| Extra-Respiratory SOFA score ³ at admission | 0.96[0.93;0.99] | 0.013 |
| SOFA score: kidney component = 4, at admission | 0.61[0.49;0.76] | 0.0001 |
| SOFA score: cardiovascular component ≥3, at admission | 0.84[0.64;1.09] | 0.1915 |
| Time from intubation to prone position session | | |
| < 4 days (reference) | 1 | 0.0114 |
| [4 ; 7[days | 0.75[0.63;0.89] | |
| [7 ; 11[days | 0.8[0.66;0.97] | |
| > 11 days | 0.72[0.58;0.89] | |
| Time from first symptoms to prone position session | | |
| < 14 days (reference) | 1 | 0.1444 |
| [14 ; 18[days | 0.74[0.58;0.93] | |
| [18 ; 22[days | 0.83[0.66;1.03] | |
| ≥ 22 days | 0.74[0.57;0.95] | |
| Extra-respiratory SOFA score, before session | 0.97[0.94;1] | 0.0347 |
| SOFA score : kidney component = 4, before session | 0.82[0.67;0.99] | 0.0437 |
| SOFA score : cardiovascular component ≥3, before session | 0.83[0.7;0.99] | 0.0365 |
| Body weight variation: | | |
| < 2 kg (Reference) | 1 | 0.0992 |
| [2 ; 4[kg | 0.95[0.75;1.2] | |
| [4 ; 8[kg | 1.07[0.86;1.33] | |
| ≥ 8 kg | 0.78[0.61;1.01] | |
| PaCO ₂ ≥ 50 mmHg, before session | 0.95[0.79;1.15] | 0.6051 |
| pH ≤ 7.35, before session | 1.01[0.81;1.25] | 0.9614 |
| Respiratory compliance⁴ at session day, in classes: | | |
| ≥ 30 ml/cmH ₂ O (reference) | 1 | 0.0465 |
| [25;30[ml/cmH ₂ O | 1.28[1;1.63] | |
| [20 ; 25[ml/cmH ₂ O | 0.91[0.75;1.1] | |
| < 20 ml/cmH ₂ O | 0.71[0.57;0.87] | |

¹ Defined by medical history as: organ transplantation, HIV infection, actual corticoid therapy for >1 month or > 2mg/kg, actual chemotherapy or targeted cancer therapy, aplasia.

² Obtained by Polymerase Chained Reaction on respiratory tract swab

³ Cardiovascular, renal, coagulation and hepatic items of Sequential Organ Failure Assessment

⁴ Defined as Vt / (Pplateau – PEEP) with Vt : tidal volume, Pplateau : plateau pressure, PEEP : positive end expiratory pressure
A RR <1 indicates a lower response to prone position

Table 3. Association between variables and response, negative binomial mixed model, multivariate analysis

| Characteristics | Relative Risk [95% CI] | P value |
|---|------------------------|--------------|
| Extra-respiratory SOFA ¹ , at admission | 0.97[0.95 ;1] | 0.061 |
| Initial Cycle Threshold >25 ² | 1.04[0.87 ;1.24] | 0.66 |
| Body Mass Index ≥ 30 kg/m ² | 1.27[1.06 ;1.52] | 0.009 |
| Time from intubation to prone position session ≤ 7 days | 1.1[0.94 ;1.29] | 0.252 |
| Respiratory compliance ³ at session day < 25 ml/cmH ₂ O | 0.79[0.67 ;0.94] | 0.007 |

¹ Cardiovascular, renal, coagulation, neurological and hepatic items of Sequential Organ Failure Assessment
² Obtained by Polymerase Chained Reaction on respiratory tract swab
³ Defined as $V_t / (P_{plateau} - PEEP)$ with V_t : tidal volume, $P_{plateau}$: plateau pressure, PEEP: positive end expiratory pressure

Figure 1. Variation of response in the four first prone position sessions (n=15)

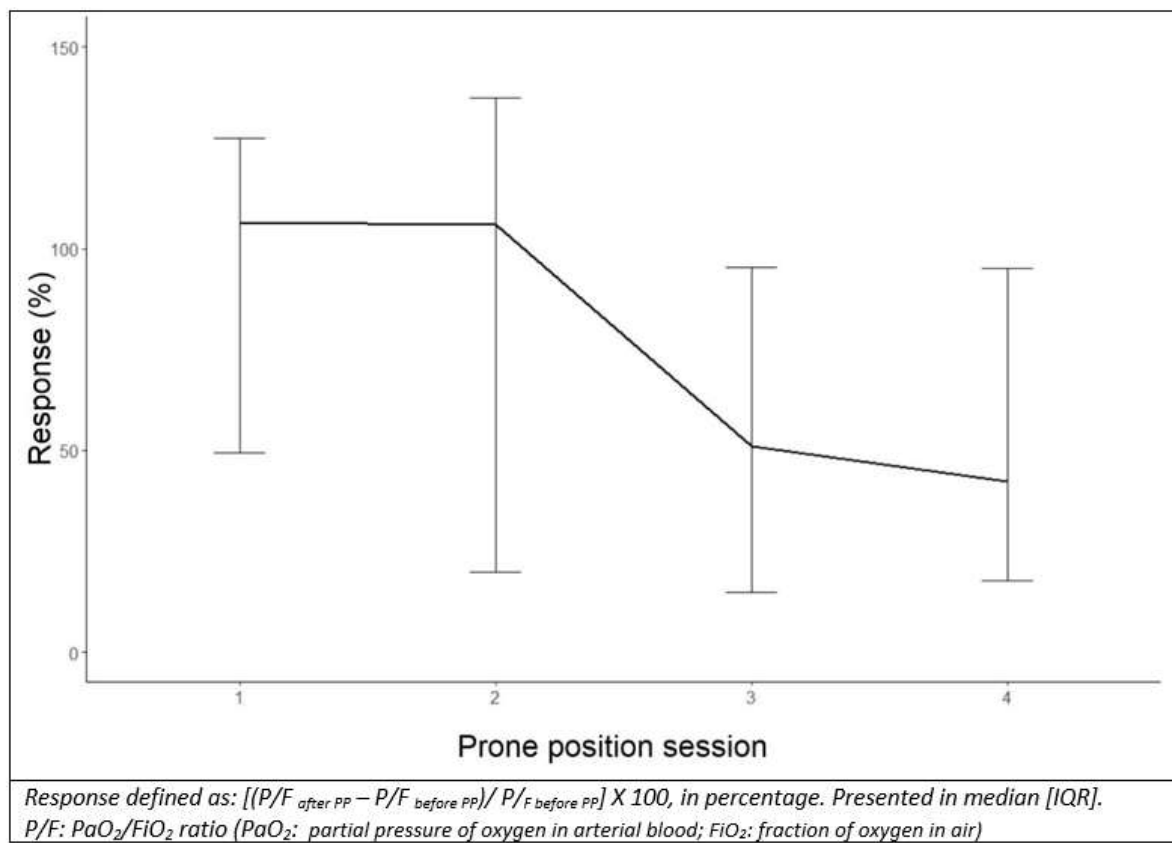


Figure 2. Response according to respiratory compliance

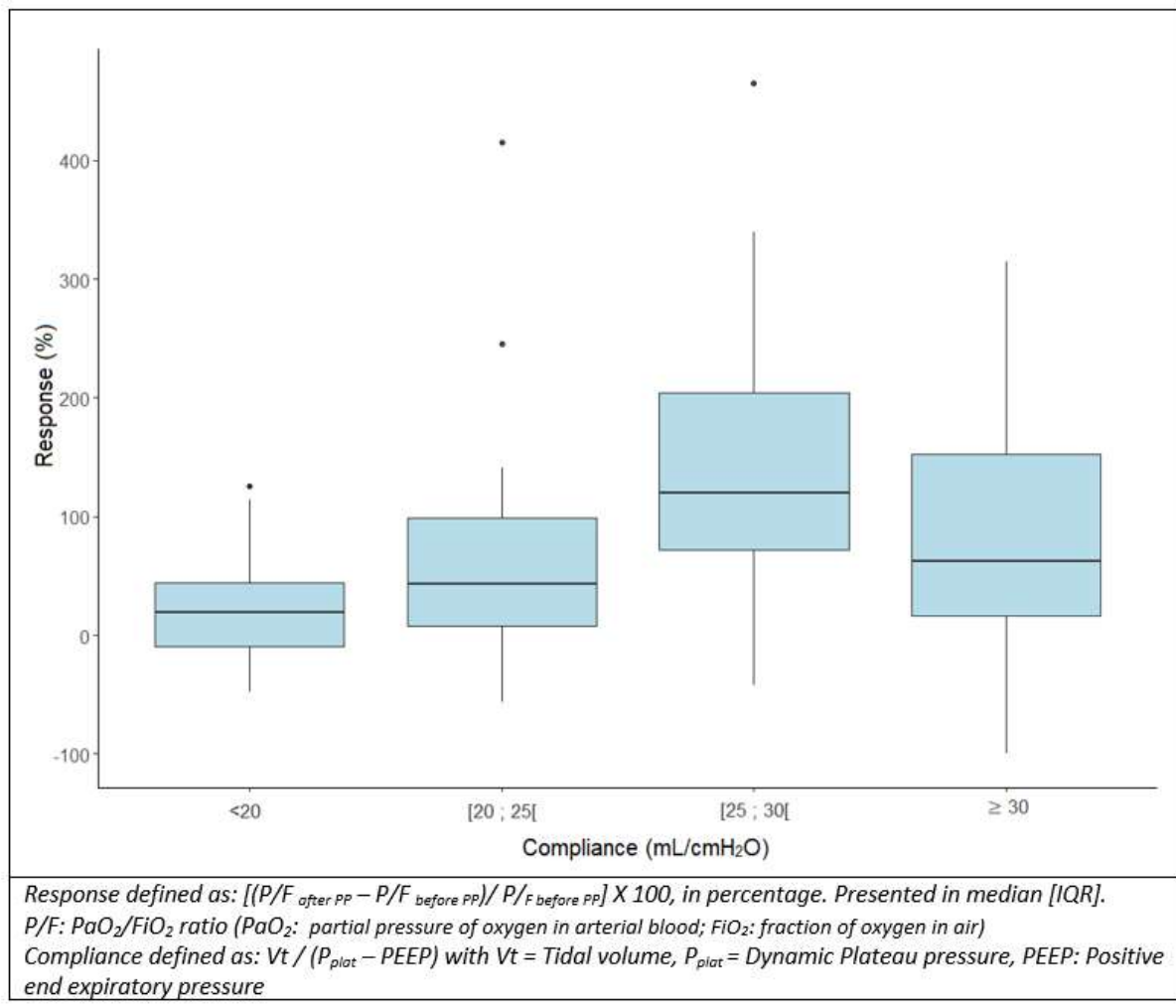
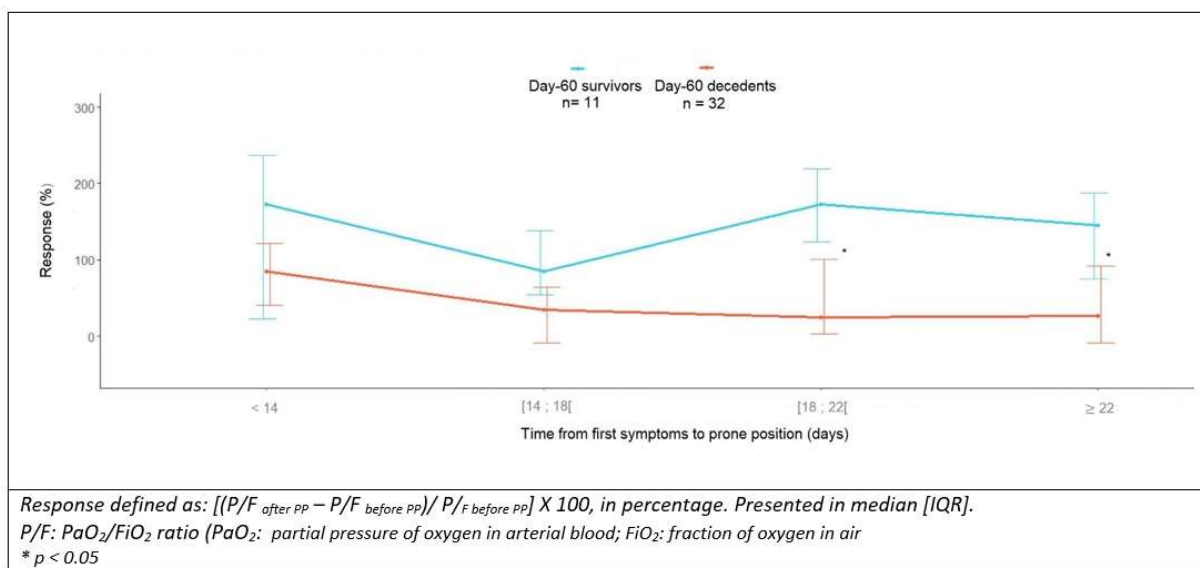


Figure 3. Response according to time from first symptoms to prone position session



SUPPORTING INFORMATION

Table S1. Association between variables and day-60 mortality, univariate Cox model.

Figure S1. Response according to time from intubation to prone position session.

FUNDING

The authors received no specific funding for this work.

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

AUTHORS CONTRIBUTION

Conceptualization : Matthieu Gabenesch, Jean-François Timsit, Fabrice Sinnah.

Formal analysis : Quentin Staiquly, Stéphane Ruckly.

Investigation : Matthieu Gabenesch, Jean-François Timsit, Fabrice Sinnah.

Methodology: Matthieu Gabenesch, Jean-François Timsit, Fabrice Sinnah, Quentin Staiquly, Stéphane Ruckly.

Software: Quentin Staiquly, Stéphane Ruckly.

Supervision : Jean-François Timsit, Fabrice Sinnah.

Writing – original draft : Matthieu Gabenesch, Jean-François Timsit, Fabrice Sinnah.

Writing – review & editing : Etienne de Montmollin, Lila Bouadma, Jean-François Timsit, Claire Dupuis, Paul-Henri Wicky, Mehdi Marzouk, Pierre Jaquet, Romain Sonnevill, Alexandra Grinea, Juliette Patrier, Guillaume Franchineau, Lucie Lefevre.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2020 Mar 19;91(1):157–60.
2. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1449–58.
3. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Nov;26(11):1525–36.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
5. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care.* 2020 May 6;24(1):198
6. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 30;201(10):1299–300.
7. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1201–8.
8. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2187–96.
9. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Jun 1;46(6):1099–102.
10. Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med.* 2021 Jan;47(1):83–5.
11. Wong A. ESICM Webinar: How to ventilate in COVID-19. 2021 Jul 8. Available from: <https://www.esicm.org/blog/?p=2744>
12. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019 Jun 13;9(1):69.
13. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2159–68.
14. Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med.* 2016 May 4;5(2):121–36.

15. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Mar;65(3):360–3.
16. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2021 Jan;126(1):48–55.
17. Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, Navalesi P. Prone Position and Lung Ventilation and Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure due to COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 15;202(2):278–9.
18. Behesht Aeen F, Pakzad R, Goudarzi Rad M, Abdi F, Zaheri F, Mirzadeh N. Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):14407.
19. Loureiro-Amigo J, Suárez-Carantón C, Oriol I, Sánchez-Díaz C, Coloma-Conde A, Manzano-Espinosa L, et al. Prone Position in COVID-19 Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Conventional Oxygen Therapy: A Retrospective Study. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jun;S0300289621001745.
20. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793–800.
21. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Thirion X, Gainnier M, Gregoire R, et al. Respective and Combined Effects of Prone Position and Inhaled Nitric Oxide in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. 1998;157:6.
22. De Jong A, Molinari N, Sebbane M, Prades A, Futier E, Jung B, et al. Feasibility and Effectiveness of Prone Position in Morbidly Obese Patients With ARDS. *Chest*. 2013 Jun;143(6):1554–61.
23. Roche-Campo F, Aguirre-Bermeo H, Mancebo J. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome (ARDS): When and how? *Presse Médicale*. 2011 Dec;40(12):e585–94.
24. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, Huiart L, Thirion X, Saux P, et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):1044–9.
25. Papazian L, Durieux O. Can the Tomographic Aspect Characteristics of Patients Presenting with Acute Respiratory Distress Syndrome Predict Improvement in Oxygenation-related Response to the Prone Position? 2002;97(3):9.
26. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1997 Oct;23(10):1033–9.
27. Gattinoni G, Gianni T, Antonio P, Paolo T, Daniele M, Violeta L, et al. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2001;6.

28. L'Her E, Renault A, Oger E, Robaux M-A, Boles J-M. A prospective survey of early 12-h prone positioning effects in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002 May;28(5):570–5.
29. Park J, Lee HY, Lee J, Lee S-M. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respir Res.* 2021 Dec;22(1):220.
30. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb;161(2 Pt 1):360–8.
31. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120–8.
32. Cour, M., Bussy, D., Stevic, N. et al. Differential effects of prone position in COVID-19-related ARDS in low and high recruiters. *Intensive Care Med* 47, 1044–1046 (2021)
33. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021 Jan;47(1):60–73.
34. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Martínez-Pallí G, Martínez-González MA, Slutsky AS, Villar J; COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2200-2211.
35. Ursino M, Dupuis C, Buetti N, de Montmollin E, Bouadma L, Golgran-Toledano D, et al. Multistate Modeling of COVID-19 Patients Using a Large Multicentric Prospective Cohort of Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2021 Feb 2;10(3):544.
36. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):788.
37. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2177-2184.
38. Gattinoni L, Vagginielli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, et al. Decrease in Paco₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome*: *Crit Care Med.* 2003 Dec;31(12):2727–33.
39. Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C. Prone Position–induced Improvement in Gas Exchange Does Not Predict Improved Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 15;189(4):494–6.

40. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* 2021 Feb;36(2):241–52.
41. Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, Gupta S, Hayek SS, Srivastava A, Brenner SK, Radbel J, Green A, Sutherland A, Leonberg-Yoo A, Shehata A, Schenck EJ, Short SAP, Hernán MA, Chan L, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2021 Jul 1;49(7):1026-1037.
42. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun;173(11):1233–9.
43. Umbrello M, Fumagalli J, Pesenti A, Chiumello D. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Feb;40(01):040–56.
44. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, Vicardi P, Gattinoni L. Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1996 Sep;83(3):578-83.
45. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group, Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, Bellani G, Laffey JG, et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care.* 2018 Dec;22(1):157.

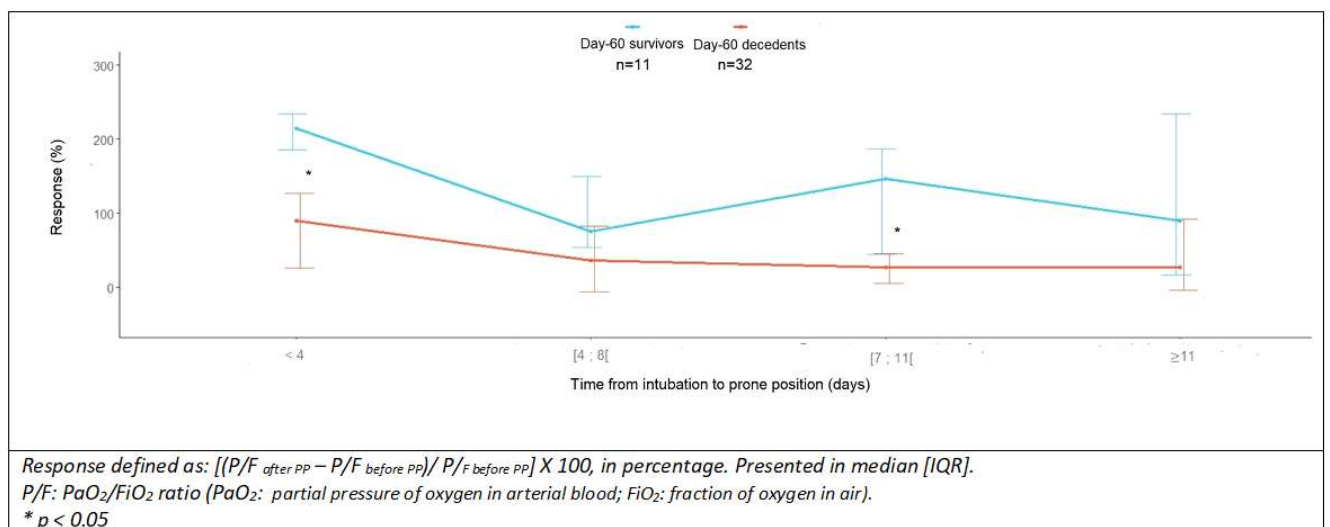
SUPPLEMENTAL

Table S1. Association between variables and day-60 mortality, univariate Cox model

| Characteristics | HR [IQR] | P value |
|--|-----------------------|--------------|
| Female sex (male as reference) | 0.817 [0.363 ; 1.839] | 0.626 |
| Diabetes mellitus | 1.858 [0.875 ; 3.946] | 0.107 |
| Chronic Heart Failure | 1.204 [0.421 ; 3.439] | 0.729 |
| Chronic Kidney Failure | 3.032 [1.318 ; 6.975] | 0.009 |
| Body mass index (kg/m ²) | | |
| < 25 kg/m ² (reference) | 1 | 0.269 |
| [25 ; 30[kg/m ² | 0.656 [0.278 ; 1.546] | |
| [30 ; 35[kg/m ² | 0.377 [0.133 ; 1.068] | |
| = 35 kg/m ² | 0.445 [0.136 ; 1.453] | |
| Simplified Acute Physiology Score II at admission | 1.022 [0.994 ; 1.051] | 0.126 |
| Extra-Respiratory SOFA score ² at admission | 1.069 [0.939 ; 1.217] | 0.312 |
| Response to prone positioning ³ = 20 % | 0.701 [0.332 ; 1.481] | 0.352 |
| Response to prone positioning = 50 % | 0.542 [0.268 ; 1.094] | 0.088 |

¹ Defined by medical history as: organ transplantation, HIV infection, actual corticoid therapy for >1 month or > 2mg/kg, actual chemotherapy or targeted cancer therapy, aplasia.
² Cardiovascular, renal, coagulation and hepatic items of Sequential Organ Failure Assessment
³ Response defined as: $[(P/F \text{ after PP} - P/F \text{ before PP}) / P/F \text{ before PP}] \times 100$, in percentage. P/F: PaO₂/FiO₂ ratio (PaO₂: partial pressure of oxygen in arterial blood; FiO₂: fraction of oxygen in air)

Figure S1. Response according to time from intubation to prone position session



DISCUSSION :

Notre étude suggère que la réponse au décubitus ventral chez les patients atteints d'un SDRA lié à la Covid-19 est élevée. D'autres études observant la réponse au DV en termes d'oxygénation sur les SDRA liés à la Covid-19 montrent une réponse moins élevée que celle de notre étude à la première séance (89,5% de réponse médiane dans notre étude, contre 48.2% dans l'étude de *Weiss et al.* (50), et une amélioration médiane de 104 à 161 de PaO₂/FiO₂ dans l'étude de *Gleissman et al.* (49)). En comparaison d'autres études faites sur une seule ou plusieurs cures de décubitus ventral dans le SDRA classique, la réponse dans notre population semble supérieure. Par exemple, l'étude de *L'Her et al.* (54), étudiant l'évolution de l'oxygénation chez 55 patients avec SDRA (toutes causes confondues) montrait une réponse moyenne de 62% à la première séance de DV (95% dans notre étude) et de 59% sur les 224 séances réalisées (contre 75% dans notre étude). D'autres études montrent également des réponses plus basses (55–58). Une étude de *Park et al.*(59) a comparé la réponse à la première séance de DV chez les patients avec un SDRA à Covid-19 et non Covid-19. L'amélioration de l'oxygénation (et de la compliance respiratoire statique) étaient, comme dans notre étude, plus marquée chez les SDRA à Covid-19, mais ces résultats devenaient non significatifs quand les patients étaient appariés sur le ratio PaO₂/FiO₂ ou sur la compliance pré-séance.

Nos résultats suggèrent également une relation entre durée de la maladie et réponse. *Gleissman et al.* (49) ont trouvé une diminution similaire de la réponse après la troisième séance de DV. Des résultats discordants existent dans la littérature concernant l'association entre réponse et délai depuis l'installation du SDRA (54–57,60). Cependant, toutes les causes de SDRA étaient représentées dans ces études, alors que dans le cas particulier de la Covid-19, le temps semble avoir un impact sur le type même d'atteinte, depuis un œdème interstitiel modéré aggravé par des thromboses vasculaires multiples et une dysfonction endothéliale (patients type L) jusqu'aux lésions plus classiques du SDRA (dommage alvéolaire diffus et collapsus alvéolaire, pour les patients type H (22)). Cette évolution de la mécanique respiratoire peut également expliquer la relation que nous avons mis en

évidence entre réponse et compliance pulmonaire. En effet, la meilleure réponse était obtenue pour des compliances comprises entre 25 et 30 ml/cmH₂O, et diminuant pour des compliances supérieures à 30 ml/cmH₂O ou inférieures à 25 ml/cmH₂O. Dans le groupe à compliance élevée, le décubitus ventral est réalisé plus tôt dans l'évolution de la maladie, quand le potentiel de recrutement alvéolaire n'est pas encore à son maximum. A l'opposé, les groupes à faible compliance semblent être à un stade de gravité où le bénéfice du décubitus ventral est réduit. Ce résultat est confirmé, avec une réponse plus faible pour des compliances inférieures à 25 ml/cmH₂O, en analyse multivariée. Dans la littérature, nous n'avons trouvé qu'une seule étude investiguant une éventuelle différence de compliance entre répondeurs et non répondeurs dans le SDRA classique, avec un résultat négatif (57). Une autre étude réalisée sur SDRA lié à la Covid-19, a montré une différence de réponse au DV entre « recruteurs hauts » (amélioration de l'oxygénation et de la compliance respiratoire pendant le DV et après remise en décubitus dorsal) et « bas recruteurs » (amélioration de l'oxygénation uniquement durant le DV) (61).

La mortalité à J60 dans notre étude est particulièrement élevée. L'étude COVID-ICU (62) réalisé sur un échantillon bien plus grand de patient, a montré une mortalité à J60 de 50% dans le groupe des SDRA sévères, et l'étude de *Ferrando et al.* (63) 39% de mortalité à J28 chez les patients de même sévérité. Dans notre étude, la mortalité a pu être virtuellement augmentée par l'exclusion des patients ayant bénéficié de l'ECMO (*extra-corporeal membrane oxygenation*) avant la première séance de DV. L'étude de *Ursino et al.*(64), recherchant les facteurs prédictifs de mortalité à l'admission en réanimation, ont trouvé un mortalité à J60 de 44.7% (95% CI: 48.8–50.6%) pour les patients intubés, et de 59.2% (95% CI: 49.4–69.0%) pour les patients sous ECMO.

En comparaison, dans le SDRA classique, l'étude PROSEVA de *Guérin et al.* (37), qui retrouvait une mortalité à J90 de 23.6% à gravité de SDRA égale (dans le groupe préposé au décubitus ventral). L'étude internationale et de grande échelle LUNG SAFE (15) montrait elle une mortalité intra-hospitalière de 46.1% pour les SDRA sévères (P/F < 100). Le SDRA à SARS-CoV-2 présente donc une sévérité bien particulière comparé au SDRA « classique », et il existe une dissociation entre cette mortalité élevée malgré une réponse importante au décubitus ventral. Le fait que les meilleures réponses soient obtenues pour des compliances assez basses (entre 25

et 30 ml/cmH₂O), et donc pour des atteintes pulmonaires déjà sévères, en est une explication plausible. Il existe également dans la pathologie à Covid-19 une atteinte endothéliale caractéristique pouvant grever le pronostic (65). Enfin, l'importance de la mortalité dans notre étude est très probablement en rapport avec la temporalité des inclusions, faites uniquement pendant la première vague de la pandémie, quand la compréhension de la pathologie était vague et les prises en charge non standardisées.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre réponse et mortalité à J60. Il est important de souligner que pour cette analyse, nous avons choisi un premier seuil de réponse à 20%, étant arbitrairement le plus utilisé dans la littérature pour définir le groupe des « répondeurs » au DV (66). Le choix d'un deuxième seuil à 50%, de notre fait, est également arbitraire.

Ce résultat est en accord avec une étude précédente de *Gattinoni et al.* (67), où le taux mortalité était similaire dans le groupe des répondeurs au décubitus ventral (44%) et dans le groupe des non répondeurs (46%). Le décubitus ventral présenterait donc un bénéfice sur la survie des patients en SDRA sévère indépendamment de la réponse obtenue sur l'oxygénation. Une étude menée lors de la vague de mars 2020 montrait effectivement une amélioration de la survie chez les patients ayant pu bénéficier de séances de décubitus ventral (68), et l'étude de *Matthews et al.* (69) a montré une diminution significative de la mortalité chez les patients ayant bénéficié du DV, avec un Hazard Ratio de 0.84. *Park et al.* (59) n'ont eux pas trouvé de corrélation entre réponse à la première séance de DV et survie. Cependant, celle-ci était positivement associée au succès d'extubation. Inversement, *Weiss et al.*(50) ont observé une meilleure réponse à la deuxième et troisième séance de DV chez les patients survivants ou qui n'ont pas eu besoin d'ECMO (groupe *treatment success*).

Notre étude suggère tout de même une réponse significativement plus élevée au décubitus ventral chez les survivants à J60 à partir de 18 jours de pathologie, témoignant probablement d'une amélioration de la mécanique ventilatoire. Cependant, le fait que seulement 7 patients du groupe des décédés à J60 soient encore vivants à J18 constitue un biais majeur de ce résultat.

Considérant la réponse globale élevée et l'amélioration finale de la réponse dans le groupe des survivants, peut-être qu'un autre choix de seuil « répondeur », plus élevé, aurait été pertinent dans notre étude. Le manque de puissance dû au faible nombre de patient est également un biais notable.

Nous n'avons pas non plus retrouvé d'association entre la charge virale initiale en SARS-Cov-2 (estimée à l'aide du *cycle threshold* (CT) lors du test de *Polymerase Chain Reaction*) et la réponse au DV, malgré un signal favorable en analyse univarié.

Nous avons également mis en évidence une association négative entre réponse et sévérité de la pathologie, sur un plan global (score SAPSII) et ciblé sur les différentes défaillances d'organe (SOFA extra-respiratoire). Les défaillances rénales et cardiovasculaires (que nous avons investigué pour leur impact potentiel sur l'œdème pulmonaire par rétention hydrosodée et fuite vasculaire) étaient en effet associées à une baisse de réponse au cours du suivi de notre population. Il en a été de même pour l'insuffisance rénale chronique. Ces résultats n'ont pas été confirmés en multivarié, mais les items hépatique et coagulation du score de SOFA extra-respiratoire peuvent avoir biaisé les résultats attendus rénaux et cardiovasculaires. Les scores de sévérité de réanimation sont connus associés à une hausse de la mortalité chez les patients en SDRA (37,70), mais certaines études n'ont pas trouvé de corrélation entre ceux-ci et réponse au décubitus ventral, dans le cadre du SDRA classique ou lié à la Covid-19 (49,54–56). La variation de poids au cours de l'hospitalisation, reflétant en réanimation majoritairement la balance hydrosodée, n'était étonnamment pas associée à une baisse de la réponse dans notre étude.

L'obésité et plus précisément la hausse de l'Index de Masse Corporel (IMC), est associée à une meilleure réponse au décubitus ventral dans notre étude. Des résultats similaires ont été trouvés par l'étude observationnelle de *De Jong et al.* (71) où le groupe de patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m², moyenne de réponse de 88%) présentait une réponse significativement supérieure aux patients non obèses (moyenne de 54%, $p = 0.04$). Chez une population possédant de façon basale une Capacité Résiduelle Fonctionnelle diminuée, une plus grande importance des atelectasies et des inhomogénéités de ventilation expliqueraient physiologiquement une meilleure sensibilité au décubitus ventral (72,73).

A noter que l'immunodépression, connue pour être un facteur prédictif de mortalité dans le SDRA (74), est associée à une baisse de la réponse dans notre étude.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement le nombre limité de patient, recruté sur un seul centre. La compliance respiratoire était pour notre étude calculée à partir de la pression de plateau semi-statique (occlusion télé-inspiratoire brève) et de la PEP mesurée sans occlusion, ce qui peut sous-estimer la compliance respiratoire physiologique. Dans notre étude, le décubitus ventral est réalisé pour une population de patients sévèrement atteints, avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 150mmHg (suivant les recommandations actuelles, après l'étude PROSEVA (32,37)). Une comparaison avec les études antérieures, travaillant sur tous les degrés de sévérité de SDRA, est donc biaisée et pourrait surestimer la supériorité de nos résultats. De plus, la durée des sessions de décubitus ventral, et le délai entre la mise en décubitus et la réévaluation gazométrique sanguine, sont différents.

CONCLUSION

Dans le SDRA à SARS-CoV-2, la réponse au décubitus ventral semble plus élevée que dans le SDRA « classique », surtout au début de la pathologie, chez les patients présentant des compliances modérément altérées. L'obésité est un facteur indépendant de bonne réponse. A l'opposé, une compliance respiratoire sévèrement abaissée, des défaillances cardiovasculaires et rénales l'influencent négativement. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre réponse au décubitus ventral et mortalité à J60, bien que le groupe des survivants présentent une meilleure réponse après 18 jours d'évolution de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 19 mars 2020;91(1):157-60.
2. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* mars 2021;93(3):1449-58.
3. Réplication et expression de l'information génétique au cours du cycle infectieux du coronavirus — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/covid-19/replication-et-expression-de-linformation-genetique>
4. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* janv 2021;74(1):168-84.
5. Zhou H, Fang Y, Xu T, Ni W, Shen A, Meng X. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2. *Br J Pharmacol.* juill 2020;177(14):3147-61.
6. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 23 oct 2020;m3862.
7. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.* 2020;31(619):15-20.
8. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 28 mai 2020;581(7809):465-9.
9. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. 2020;20:8.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263.
11. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, Ng MMT, Kuok DIT, Shih KC, Tsao SW, Poon LLM, Peiris M, Nicholls JM, Chan MCW. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):687-695.
12. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* nov 2020;26(11):1525-36.

13. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
14. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2016;193(1):52-9.
15. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788.
16. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. déc 2019;5(1):18.
17. Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med*. 4 mai 2016;5(2):121-36.
18. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The « baby lung » became an adult. *Intensive Care Med*. mai 2016;42(5):663-73.
19. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. déc 2020;8(12):1201-8.
20. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. déc 2020;46(12):2187-96.
21. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 9 juill 2020;383(2):120-8.
22. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 1 juin 2020;46(6):1099-102.
23. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2020;202(3):356-60.
24. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. juill 2020;53(1):19-25.
25. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. mai 2020;181(5):1036-1045.e9.

26. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannidis C. Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Aug 3;117(31-32):528-533.
27. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 30 mars 2020;201(10):1299-300.
28. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care.* 2020 May 6;24(1):198
29. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8.
30. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974 Nov;110(5):556-65.
31. Balk RA. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Yearb Crit Care Med.* janv 2009;2009:6-8.
32. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* déc 2019;9(1):69.
33. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, et al. Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* oct 2017;14(Supplement_4):S304-11.
34. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2683-95
35. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1107-16.
36. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 23 2019;380(21):1997-2008.
37. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 6 juin 2013;368(23):2159-68.

38. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. sept 2018;6(9):691-8.
39. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. févr 1976;4(1):13-4.
40. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2008;178(4):346-55.
41. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med*. oct 2013;39(10):1836-8.
42. Jozwiak M, Teboul J-L, Anguel N, Persichini R, Silva S, Chemla D, et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2013;188(12):1428-33.
43. Binda F, Galazzi A, Marelli F, Gambazza S, Villa L, Vinci E, Adamini I, Laquintana D. Complications of prone positioning in patients with COVID-19: A cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021 Jun 1:103088.
44. Capasso V, Snyderman C, Miguel K, Wang X, Crocker M, Chornoby Z, Vangel M, Walsh MA, Murphy J, Qualls S. Pressure Injury Development, Mitigation, and Outcomes of Patients Prone for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Adv Skin Wound Care*. 2021 Jul 23.
45. González-Seguel F, Pinto-Concha JJ, Aranís N, Leppe J. Adverse Events of Prone Positioning in Mechanically Ventilated Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care*. 23 juill 2021;respcare.09194.
46. Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med*. janv 2021;47(1):83-5.
47. Wong A. ESICM Webinar: How to ventilate in COVID-19 | LIVES 2020: <https://www.esicm.org/blog/?p=2744>
48. Mercat, A., Demiselle, J., & Beloncle, F. (2021). Ventilatory support in Covid-19 pneumonia. *Médecine Intensive Réanimation*, 30(Hors-série 1), 27-34.
49. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand*. mars 2021;65(3):360-3.
50. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth*. janv 2021;126(1):48-55.

51. Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, Navalesi P. Prone Position and Lung Ventilation and Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure due to COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2020;202(2):278-9.
52. Behesht Aeen F, Pakzad R, Goudarzi Rad M, Abdi F, Zaheri F, Mirzadeh N. Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. déc 2021;11(1):14407.
53. Loureiro-Amigo J, Suárez-Carantoña C, Oriol I, Sánchez-Díaz C, Coloma-Conde A, Manzano-Espinosa L, et al. Prone Position in COVID-19 Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Conventional Oxygen Therapy: A Retrospective Study. *Arch Bronconeumol*. juin 2021;S0300289621001745.
54. L'Her E, Renault A, Oger E, Robaux M-A, Boles J-M. A prospective survey of early 12-h prone positioning effects in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. mai 2002;28(5):570-5.
55. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, Huiart L, Thirion X, Saux P, et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. juin 2001;27(6):1044-9.
56. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, Thirion X, Durieux O, Gainnier M, Huiart L, Agostini S, Auffray JP. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position? *Anesthesiology*. 2002 Sep;97(3):599-607
57. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. oct 1997;23(10):1033-9.
58. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R; Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Aout 23;345(8):568-73
59. Park J, Lee HY, Lee J, Lee S-M. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respir Res*. déc 2021;22(1):220.
60. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 2000;161(2 Pt 1):360-8.
61. Cour M, Bussy D, Stevic N, Argaud L, Guérin C. Differential effects of prone position in COVID-19-related ARDS in low and high recruiters. *Intensive Care Med*. sept 2021;47(9):1044-6.

62. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* janv 2021;47(1):60-73.
63. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 29 juill 2020;
64. Ursino M, Dupuis C, Buetti N, de Montmollin E, Bouadma L, Golgran-Toledano D, et al. Multistate Modeling of COVID-19 Patients Using a Large Multicentric Prospective Cohort of Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2 févr 2021;10(3):544.
65. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefler IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2177-2184.
66. Roche-Campo F, Aguirre-Bermeo H, Mancebo J. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome (ARDS): When and how? *Presse Médicale.* déc 2011;40(12):e585-94.
67. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, et al. Decrease in Paco₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome*: *Crit Care Med.* déc 2003;31(12):2727-33.
68. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* févr 2021;36(2):241-52.
69. Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, Gupta S, Hayek SS, Srivastava A, Brenner SK, Radbel J, Green A, Sutherland A, Leonberg-Yoo A, Shehata A, Schenck EJ, Short SAP, Hernán MA, Chan L, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2021 Jul 1;49(7):1026-1037.
70. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2006;173(11):1233-9.
71. De Jong A, Molinari N, Sebbane M, Prades A, Futier E, Jung B, et al. Feasibility and Effectiveness of Prone Position in Morbidly Obese Patients With ARDS. *Chest.* juin 2013;143(6):1554-61.
72. Umbrello M, Fumagalli J, Pesenti A, Chiumello D. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Semin Respir Crit Care Med.* févr 2019;40(01):040-56.

73. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, Vicardi P, Gattinoni L. Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1996 Sep;83(3):578-83.

74. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group, Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, Bellani G, Laffey JG, et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care*. déc 2018;22(1):157.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Facteurs prédictifs de réponse au décubitus ventral chez les patients atteints d'un Syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère lié à la Covid-19.

RESUME :

Contexte : Les effets sur l'hématose du décubitus ventral (DV) dans les formes sévères de Syndrome détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont maintenant bien connus. Cependant, le SDRA induit par la Covid-19 (coronavirus disease 2019) semble présenter quelques caractéristiques différentes du SDRA « classique ».

Objectif : Déterminer les facteurs prédictifs de réponse dans le SDRA lié à la Covid-19. Rechercher une association entre réponse et mortalité à J60.

Patients : 43 patients avec un SDRA sévère induit par la Covid-19 (avec un ratio $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg)

Matériel et méthode : Etude prospective monocentrique au sein de la Réanimation médicale et infectieuse de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard.

Les caractéristiques cliniques, de mécanique ventilatoire et les gaz du sang ont été analysés à l'admission et à chaque séance de DV. La réponse était définie comme : $[(PaO_2/FiO_2 \text{ après DV} - PaO_2/FiO_2 \text{ avant DV}) / PaO_2/FiO_2 \text{ avant DV}] \times 100$. Un modèle de régression négative binomiale a été utilisé pour évaluer les facteurs prédictifs de réponse.

Résultats : La réponse médiane des 137 séances de DV analysées était de 46.96 % [8.22 ; 125.7]. Un score SAPS II et SOFA extra-respiratoire hauts la diminuaient, tandis que l'obésité, la charge virale faible et une compliance respiratoire (C_{rs}) pré-séance de DV comprise entre 25 et 30 ml/cmH₂O l'augmentaient. L'obésité était un facteur indépendant de bonne réponse (RR=1.27[1.06 ; 1.52], p=0.009) et une C_{rs} pré-séance < 25ml/cmH₂O de réponse basse (RR 0.79 [0.67 ; 0.94] ; p=0.007). La mortalité à J60 était de 77.4% et la réponse n'était pas un facteur prédictif de celle-ci.

Conclusion : Dans le SDRA induit par la Covid-19, l'obésité augmente la réponse au DV, tandis qu'une compliance sévèrement altérée la diminue. La réponse au DV n'est pas associée à la mortalité à J60.

Discipline : Réanimation

Mots-clés : SARS-CoV-2, Covid-19, Syndrome de détresse respiratoire aiguë, décubitus ventral, réanimation.

Predictive factors of response to repeated prone positioning sessions in patients with severe Covid-19 induced Acute Respiratory Distress Syndrome.

ABSTRACT:

Background : Effects of prone positioning (PP) on blood oxygenation and survival are now established in severe forms of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Covid-19 induced ARDS presents some unusual characteristics compared to common ARDS.

Purpose : Determine predictors of response to PP in Covid-19 ARDS. Investigate association between response and day-60 mortality

Design : Prospective monocentric study in Bichat-Claude-Bernard Hospital Medical ICU.

Patients : 43 patients with severe Covid-19 induced ARDS (PaO_2/FiO_2 ratio < 150 mmHg).

Methods : Clinical characteristics, blood gas analysis and respiratory mechanics were analyzed at admission and each PP sessions. Response was defined as $[(PaO_2/FiO_2 \text{ after PP} - PaO_2/FiO_2 \text{ before PP}) / PaO_2/FiO_2 \text{ before PP}] \times 100$. A negative binomial mixed model was used to evaluate predictors of response.

Results : Median response in the 137 examined sessions was 46.96% [8.22;125.7], decreasing along sessions. High SAPS II and extra-respiratory SOFA score decreased response, while obesity, low viral load and a 25 to 30 ml/cmH₂O respiratory compliance at session day (C_{rs}) increased it. Obesity was an independent factor of high response (RR=1.27[1.06 ; 1.52], p=0.009), and $C_{rs} < 25$ ml/cmH₂O of poor response (RR 0.79[0.67 ; 0.94]; p=0.007). Day-60 mortality was 77.4%, not associated with response.

Conclusion: In Covid-19 induced ARDS, obesity increases response to PP, while a severely altered respiratory compliance worsens it. Response is not associated with day-60 survival.

Discipline: Intensive Care

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, Acute Respiratory Distress Syndrome, Prone Positioning, intensive care.