

## [RECHERCHE - COVID-19] Publication dans *The Lancet Respiratory Medicine* d'un meta-trial international, coordonné par le CHRU de Tours sur l'intérêt du décubitus ventral chez les patients atteints de COVID et non intubés, pris en charge en réanimation

**Au départ, il y a une étude promue à Tours et lancée au printemps 2020, High Prone COVID-19. Alors que plusieurs équipes dans le monde travaillent sur le même sujet, le choix est fait par l'ensemble de ces équipes de mettre en commun leurs données avec un objectif clair : répondre rapidement à la question posée tout en gardant un haut niveau de preuve scientifique. L'expertise tourangelle a permis l'analyse statistique de l'ensemble de ces données à une échelle jamais encore égalée. Une publication dans *The Lancet Respiratory Medicine* revient sur les résultats de ce meta-trial.**

Les patients intubés, souffrant du syndrome de détresse respiratoire aiguë sont couramment placés sur le ventre (décubitus ventral) en réanimation, le bénéfice étant établi depuis une dizaine d'années.

Avant le début de la pandémie, l'utilisation de cette technique était quasiment inexistante chez les patients non intubés. Dès le début de la 1<sup>ère</sup> vague, la pression majeure sur les lits et les respirateurs de réanimation a fait poser la question de son utilité chez cette catégorie de malades.

Plusieurs équipes, en particulier chinoises rapportaient l'utilisation de cette technique mais aucune évaluation scientifique rigoureuse n'avait été menée pour tester cette technique à large échelle.

Un projet de recherche clinique international coordonné à Tours vient d'apporter la preuve de l'efficacité du décubitus ventral vigile chez les patients non intubés souffrant de pneumonie grave à SARS-COV2.

### Histoire du projet

Le Dr Yonatan Perez, chef de clinique assistant de Médecine Intensive Réanimation à la Faculté de Médecine et au CHRU de Tours a déposé avec succès un projet à l'appel d'offre inter-régional du PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) au printemps 2020 (Etude High Prone COVID-19), en pleine première vague pandémique. Il s'agissait d'évaluer le décubitus ventral vigile chez les patients souffrant de pneumonie grave à SARS-COV2, nécessitant une assistance respiratoire par oxygène à haut débit nasal mais non intubés. Il s'agissait alors d'une approche totalement originale de prise en charge ventilatoire. Dès le début du projet, il est apparu que plusieurs équipes dans le monde initiaient des essais randomisés similaires. Plutôt qu'une approche concurrentielle nous avons cherché à tirer bénéfice de cet engouement pour la technique. La Dr Elsa Tavernier, statisticienne du centre d'investigation clinique du CHRU de Tours, avait développé au cours de sa thèse des méthodes de recherche clinique permettant l'analyse prospective simultanée de plusieurs essais randomisés. Ces théories statistiques dérivées des méta-analyses classiques n'avaient jamais été testées grandeur nature, c'était l'occasion.

### Le méta-trial : un design d'étude internationale inédit

Avec le Pr Stephan Ehrmann, l'équipe s'est lancée dans la mise en œuvre concrète du premier méta-trial, combinant prospectivement les données issues de 6 essais randomisés menés conjointement aux Etats-Unis, Canada, Espagne, Irlande, Mexique et France. Pour harmoniser les protocoles de chaque essai national, le comité de pilotage du meta-trial s'est réuni par visioconférence et a également convenu des principes de fonctionnement du projet collaboratif. Un plan d'analyses intermédiaires commun a été mis sur pied prévoyant d'analyser les données agrégées tous les 200 patients. Ainsi, le méta-trial permettait en unissant les efforts de chercheurs et cliniciens éparpillés dans le monde, de se donner les moyens de répondre à la question de l'intérêt du décubitus ventral vigile chez les patients non intubés en un minimum de temps avec un maximum de puissance statistique. Il s'agit alors d'un design d'étude totalement innovant, décrit de façon théorique mais jamais mis en œuvre en pratique. Le bénéfice de cette collaboration internationale, comparé aux nombreuses initiatives éparses de recherche parfois insuffisamment coordonnées qui ont vu le jour durant la pandémie mérite d'être souligné.



Pour consulter la publication :  
<https://doi.org/10.1016/>

## Centres participant dans les différents pays (6 pays, 41 centres)

### USA

- Rush University Medical Center, Chicago, IL
- Unity Point Health-Des Moines, Des Moines, IA
- Baylor University Medical Center, Dallas, TX
- University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI

### Canada

- Hôpital de Verdun, Montréal, Québec
- Royal Victoria Hospital and Montreal General Hospital, both part of the McGill University Healthcare, Montréal,
- Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval, Québec
- Hôpital de Gaspé, Gaspé, Québec

### Espagne

- Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
- Hospital Universitari del Mar, Barcelona

### Irlande

- Galway University Hospitals
- National University of Ireland, Galway.
- University College Dublin

### Mexique

- Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco
- Hospital General de Occidente. Guadalajara, Jalisco

### France

- CHRU de Tours, Tours ; CHU de Nantes, Nantes ; CH du Mans, Le Mans ; CHR d'Orléans, Orléans ; CHU de la Cavale Blanche, Brest ; CHU de Poitiers, Poitiers ; CHU de Nice, Nice ; CH Victor Dupouy, Argenteuil ; APHP, Hôpital Louis Mourier, Colombes ; Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes ; APHP, Hôpital Tenon, Paris ; CHU de Lille, Lille ; CH de Mont-de-Marsan, Mont-de-Marsan ; CHU Grenoble Alpes, Grenoble ; CHU d'Amiens, Amiens ; CHU de Caen, Caen ; Centre hospitalier du pays d'Aix – Centre hospitalier intercommunal Aix-Pertuis, Aix-en-Provence ; CH de Dax, Dax ; CH de Béthune, Béthune ; CHU Dijon-Bourgogne, Dijon ; CHU de Bordeaux, Bordeaux ; CHD Vendée, La Roche-sur-Yon ; CH de Valence, Valence ; CH de Blois, Blois, CH de Lorient, Lorient ; CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.

## Calendrier

- 29 avril 2020 : 1<sup>ère</sup> visioconférence (France, USA, Canada, Irlande, Espagne). Définition du projet collaboratif
- 24 juillet 2020 : publication d'un appel à participation dans *Journal of Critical Care*
- Août 2020 : un 6<sup>ème</sup> pays, le Mexique, rejoint le projet
- 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire en août 2020
- 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire en octobre 2020
- 3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire en janvier 2021 : décision d'arrêt des essais individuels pour efficacité
- 20 août 2021 : publication du meta-trial dans *The Lancet Respiratory Medicine*

## Témoignage du Dr Yonatan Perez

*En mars 2020, comme tous les médecins français, nous voyions la vague arriver et nous nous posions les mêmes questions : comment faire pour ne pas avoir à intuber les patients gravement atteints par la COVID et ne pas voir nos services de réanimations submergés ? La technique du décubitus ventral vigile de patients non intubés semblait très prometteuse. Cependant, elle n'avait jamais été évaluée de façon scientifique rigoureuse. Nous avons donc décidé de réaliser un essai randomisé contrôlé. Mais nous savions qu'il faudrait être rapide et efficace. Ainsi, 3 semaines après le dépôt de la lettre d'intention, les inclusions étaient ouvertes dans l'étude française High Prone Covid-19. En parallèle de ce projet et de la prise en charge quotidienne des patients COVID en réanimation, on mettait sur pied le projet du meta-trial. 6 pays, plusieurs dizaines de centres hospitaliers et de chercheurs avec une volonté commune : répondre à la question posée rapidement mais en gardant un haut niveau d'exigence scientifique. Moins de 16 mois se seront écoulés entre l'initiation du projet et sa publication. Au-delà des résultats positifs de l'étude avec un bénéfice prouvé pour les patients, mener à terme ce projet dans le contexte pandémique qu'on connaît aura été une formidable aventure humaine.*

### Résultats, implications et perspectives

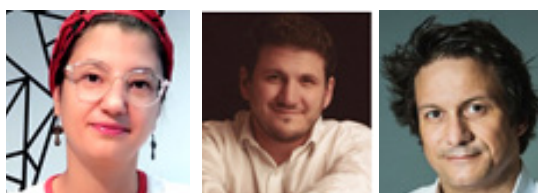
Le recrutement de patients dans de nombreux centres hospitaliers répartis dans 6 pays dans le monde a permis un rythme d'inclusion rapide. Les 2 premières analyses intermédiaires ne montraient pas de différence entre les 2 groupes. Le méta-trial a été arrêté lorsque la 3ème analyse intermédiaire a satisfait aux critères pré-établis d'efficacité du décubitus ventral vigile pour prévenir l'intubation.

En effet, parmi 1121 patients analysés au total (dont 402 dans l'étude française), alors que 40% des patients du bras contrôle étaient intubés à 28 jours de l'inclusion, c'était le cas pour seulement 33% des patients du bras décubitus ventral vigile, un résultat statistiquement significatif et cliniquement pertinent. Aucun signal en faveur d'effets secondaires significatifs n'a été observé.

Il existe un bénéfice individuel pour les patients, qui pour certains sortiront de réanimation sans jamais avoir été intubés, les mettant à l'abri des nombreuses complications de l'intubation, mais également collectif avec une moindre tension sur les respirateurs et lits de réanimation.

Ainsi, le méta-trial apporte un haut niveau de preuve en faveur de la mise en décubitus ventral vigile des patients non intubés souffrant de pneumonie grave à SARS-COV2 sous oxygénothérapie à haut débit nasal. Un résultat avec des implications cliniques immédiates pour la 4<sup>ème</sup> vague épidémique.

Ces résultats ouvrent des perspectives de recherche nombreuses, comme d'évaluer les bénéfices à plus long terme, les facteurs favorisant la bonne tolérance de séances longues de décubitus ventral qui semblent associées à un bénéfice plus grand, les facteurs prédictifs du succès de la technique, l'évaluation dans le cadre d'autres infections pulmonaires que la COVID-19.



Elsa Tavernier, Centre d'investigation clinique  
Yonatan Perez, Médecine Intensive Réanimation  
Stephan Ehrmann, Médecine Intensive Réanimation

*Ehrmann S et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. Lancet Resp Med 2021*



### Contact presse

Anne-Karen Nancey - Direction de la communication  
02 47 47 37 57 - 07 87 97 92 71 - ak.nancey@chu-tours.fr - www.chu-tours.fr

