

EDITORIAL



In Prone Ventilation, One Good Turn Deserves Another

Guy W. Soo Hoo, M.D., M.P.H.

The management of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains daunting as we approach a half century since its description.¹ Both direct and indirect insults produce acute lung injury, diffuse alveolar damage, and increased vascular permeability, with more severe involvement classified as ARDS.² Although this suggests homogeneous injury, computed tomography clearly shows heterogeneous disease.³ Treatment with positive end-expiratory pressure (PEEP) and prone positioning improves oxygenation by increasing functional lung. Both increase functional residual capacity and decrease atelectasis, with improved ventilation–perfusion relationships with prone ventilation.⁴

Both interventions were in use within a decade after the description of ARDS. When patients are in the prone rather than the supine position, oxygenation increases in at least 60% of patients, with oxygenation ratios 34% higher.⁵ Clearance of secretions is improved and ventilator-associated pneumonia may decrease with prone ventilation.⁶ Although several randomized trials have examined prone ventilation, there have been no randomized trials of PEEP (no PEEP vs. PEEP) involving patients with ARDS; yet, PEEP has become ingrained in ARDS management, with prone ventilation often relegated to second-tier status.

This is probably due to clinical trials that have failed to show a reduction in mortality with prone positioning,^{5–8} despite consistent improvement in oxygenation. The failure of physiological benefit to translate into decreased mortality has several explanations. Death in ARDS may be more often due to late complications (sepsis) than the initial respiratory insult. Treatment with prone ventilation may have been in-

sufficient, with not enough time spent in the prone position. This, and probably other reasons, contributed to the perception that prone ventilation was not beneficial.

Guérin and colleagues now report in the *Journal* the results of the Prone Severe ARDS Patients (PROSEVA) trial, a multicenter trial of prone ventilation focusing on patients with severe ARDS.⁹ The 28-day mortality with prone ventilation was halved (16.0% vs. 32.8% with supine ventilation, $P < 0.001$), a treatment effect virtually unprecedented in modern medicine. Several caveats are worth noting.

The importance of prior experience with prone ventilation by study-site staff cannot be underestimated. The trial involved a highly select group of patients, who represent a minority of those with ARDS who presented to study sites. Less than 15% of all patients with ARDS and one third of screened patients with ARDS underwent randomization, with almost 60% ineligible on the basis of exclusion criteria. A stabilization period of 12 to 24 hours eliminated patients with rapid improvement.

Nevertheless, these results will change the approach to patients with severe ARDS. Treatment focused on patients with the most severe hypoxemia (with a ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen of < 150 mm Hg). Prone ventilation was initiated within an hour after randomization and was applied for 73% of the available time, and patients were returned to the supine position at least once daily. This contrasts with trials in which prone ventilation was applied for about 30% of the day.⁵ Ventilator care, including low-tidal-volume ventilation and PEEP, was standardized, with a systematic approach to weaning

and extubation. The survival curves separated within a few days after study entry, and the mortality benefit persisted after adjustment for severity of illness and other characteristics at study inclusion. As compared with supine ventilation, prone ventilation produced better oxygenation, lower oxygen requirements, and more ventilation-free days. The mortality among controls (32.8%) was similar to the mortality of 25 to 40% observed in various trials.²

The results are compelling, but are they compelling enough to change practice patterns? Prone ventilation has been an option for about four decades, with supportive evidence similar to that of PEEP, but it is used far less often than is PEEP. This was probably also influenced by the logistics of prone ventilation. Prone ventilation is a conceptually simple intervention but can seem technically challenging. Being prone may seem like an unnatural patient position, and turning an intubated patient prone requires teamwork and additional personnel. There is a risk of kinking and dislodgment of not only the endotracheal or tracheostomy tube, but also intravascular lines, body-cavity drains, and feeding tubes. Electrocardiographic leads are repositioned on the back, suctioning can be a challenge, and some complications are unique to prone ventilation.

The experience of other centers will facilitate adoption of prone ventilation for treatment of severe ARDS.¹⁰ A video accompanies the report of Guérin et al. (available at NEJM.org) that illustrates movement of a patient to prone ventilation. The move is quick and smooth but does require a small cadre of personnel. There is a

learning curve, but staff will become more facile with each patient. There can no longer be any doubt. Prone ventilation in selected patients with severe ARDS has arrived and is ready for its turn in the management of the disease.

Disclosure forms provided by the author are available with the full text of this article at NEJM.org.

From the Pulmonary and Critical Care Section (111Q), West Los Angeles Veterans Affairs Healthcare Center, Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System, and the David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles — both in Los Angeles.

This article was published on May 20, 2013, at NEJM.org.

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012;122:2731-40.
3. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome: analysis by computed tomography. *JAMA* 1986;255:2463-5.
4. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:184-93.
5. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
6. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-87.
7. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84.
8. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-9.
9. Guérin C, Reigner J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
10. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1359-63.

DOI: 10.1056/NEJMe1304349

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

ORIGINAL ARTICLE

Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Claude Guérin, M.D., Ph.D., Jean Reignier, M.D., Ph.D.,
 Jean-Christophe Richard, M.D., Ph.D., Pascal Beuret, M.D., Arnaud Gacouin, M.D.,
 Thierry Boulain, M.D., Emmanuelle Mercier, M.D., Michel Badet, M.D.,
 Alain Mercat, M.D., Ph.D., Olivier Baudin, M.D., Marc Clavel, M.D.,
 Delphine Chatellier, M.D., Samir Jaber, M.D., Ph.D., Sylvène Rosselli, M.D.,
 Jordi Mancebo, M.D., Ph.D., Michel Sirodot, M.D., Gilles Hilbert, M.D., Ph.D.,
 Christian Bengler, M.D., Jack Richecoeur, M.D., Marc Gannier, M.D., Ph.D.,
 Frédérique Bayle, M.D., Gael Bourdin, M.D., Véronique Leray, M.D.,
 Raphaele Girard, M.D., Loredana Baboi, Ph.D., and Louis Ayzac, M.D.,
 for the PROSEVA Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Previous trials involving patients with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) have failed to show a beneficial effect of prone positioning during mechanical ventilatory support on outcomes. We evaluated the effect of early application of prone positioning on outcomes in patients with severe ARDS.

METHODS

In this multicenter, prospective, randomized, controlled trial, we randomly assigned 466 patients with severe ARDS to undergo prone-positioning sessions of at least 16 hours or to be left in the supine position. Severe ARDS was defined as a ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen (FIO_2) of less than 150 mm Hg, with an FIO_2 of at least 0.6, a positive end-expiratory pressure of at least 5 cm of water, and a tidal volume close to 6 ml per kilogram of predicted body weight. The primary outcome was the proportion of patients who died from any cause within 28 days after inclusion.

RESULTS

A total of 237 patients were assigned to the prone group, and 229 patients were assigned to the supine group. The 28-day mortality was 16.0% in the prone group and 32.8% in the supine group ($P < 0.001$). The hazard ratio for death with prone positioning was 0.39 (95% confidence interval [CI], 0.25 to 0.63). Unadjusted 90-day mortality was 23.6% in the prone group versus 41.0% in the supine group ($P < 0.001$), with a hazard ratio of 0.44 (95% CI, 0.29 to 0.67). The incidence of complications did not differ significantly between the groups, except for the incidence of cardiac arrests, which was higher in the supine group.

CONCLUSIONS

In patients with severe ARDS, early application of prolonged prone-positioning sessions significantly decreased 28-day and 90-day mortality. (Funded by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2006 and 2010 of the French Ministry of Health; PROSEVA ClinicalTrials.gov number, NCT00527813.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Guérin at Service de Réanimation Médicale, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France, or at claud.guerin@chu-lyon.fr.

*The Proning Severe ARDS Patients (PROSEVA) study investigators are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 20, 2013, at NEJM.org.

N Engl J Med 2013.

DOI: 10.1056/NEJMoa1214103

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

PRONE POSITIONING HAS BEEN USED FOR many years to improve oxygenation in patients who require mechanical ventilatory support for management of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Randomized, controlled trials have confirmed that oxygenation is significantly better when patients are in the prone position than when they are in the supine position.^{1,2} Furthermore, several lines of evidence have shown that prone positioning could prevent ventilator-induced lung injury.³⁻⁶ In several previous trials, these physiological benefits did not translate into better patient outcomes, since no significant improvement was observed in patient survival with prone positioning.⁷⁻¹⁰ However, meta-analyses^{2,11} have suggested that survival is significantly improved with prone positioning as compared with supine positioning among patients with severely hypoxemic ARDS at the time of randomization. We conducted a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to explore whether early application of prone positioning would improve survival among patients with ARDS who, at the time of enrollment, were receiving mechanical ventilation with a positive end-expiratory pressure (PEEP) of at least 5 cm of water and in whom the ratio of the partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) to the fraction of inspired oxygen (FIO₂) was less than 150 mm Hg.

METHODS

PATIENTS

We included in the study adults who met the following criteria: ARDS, as defined according to the American-European Consensus Conference criteria¹²; endotracheal intubation and mechanical ventilation for ARDS for **less than 36 hours**; and severe ARDS (defined as a PaO₂:FIO₂ ratio of **<150 mm Hg**, with an FIO₂ of **≥0.6**, a PEEP of **≥5** cm of water, and a tidal volume of about **6** ml per kilogram of predicted body weight; the criteria were confirmed after 12 to 24 hours of mechanical ventilation in the participating intensive care unit [ICU]). Exclusion criteria are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org.

TRIAL DESIGN

Patients were recruited from **26** ICUs in **France** and **1** in **Spain**, all of which have used prone positioning in daily practice for **more than 5 years**.

Randomization was computer-generated and stratified according to ICU. Patients were randomly assigned to the prone group or supine group with the use of a centralized Web-based management system (Clininfo). The protocol, available at NEJM.org, was approved by the ethics committee Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomedicale Sud-Est IV in Lyon, France, and by the Clinical Investigation Ethics Committee at Hospital de Sant Pau in Barcelona. Written informed consent was obtained after the patients' next of kin read the informational leaflet. If patients were able to read the leaflet at some point after inclusion in the study, they were approached to confirm participation in the trial. An investigator at each center was responsible for enrolling patients in the study, following the protocol, and completing the case-report form. Centers were regularly monitored by research fellows. Data collectors were aware of the study-group assignments, but outcomes assessors were not.

The trial was overseen by a steering committee that met monthly. An independent data and safety monitoring board, comprising three experts in the field, was also set up (a list of board members is provided in the Supplementary Appendix). There was no commercial support. No one who is not listed as an author contributed to the writing of this manuscript. All authors vouch for the accuracy of the data and analysis and the fidelity of the study to the protocol.

PROTOCOL

After a patient was determined to be eligible, a **stabilization period of 12 to 24 hours** was mandated. Inclusion in the study was confirmed only at the end of this period (Fig. S1 in the Supplementary Appendix).

Patients assigned to the prone group had to be turned to the prone position **within the first hour** after randomization. They were **placed in a completely prone position for at least 16 consecutive hours**. Participating centers were given guidelines (see the Supplementary Appendix) to ensure standardization of prone placement. **Standard ICU beds** were used for all patients. Patients assigned to the supine group remained in a semirecumbent position.

Mechanical ventilation¹³ was delivered in a **volume-controlled** mode with constant inspiratory flow, with tidal volume targeted at 6 ml per kilogram of predicted body weight¹³ and the PEEP

level selected from a PEEP-FIO₂ table¹⁴ (Table S1 in the Supplementary Appendix). The goal was to maintain an end-inspiratory plateau pressure of the respiratory system (Pplat_{RS}), measured after a 1-second period of no air flow, of no more than 30 cm of water and an arterial plasma pH of 7.20 to 7.45. Physiological variables were measured at predetermined times in both groups. In the supine group, measurements were performed every 6 hours; in the prone group, measurements were performed just before the patient was turned to the prone position, after 1 hour of prone positioning, just before the patient was turned back to the supine position, and 4 hours after the patient was returned to the supine position. Adjustments of ventilator settings in specific situations are detailed in the Supplementary Appendix.

The criteria for stopping prone treatment were any of the following: improvement in oxygenation (defined as a PaO₂:FIO₂ ratio of ≥150 mm Hg, with a PEEP of ≤10 cm of water and an FIO₂ of ≤0.6; in the prone group, these criteria had to be met in the supine position at least 4 hours after the end of the last prone session); a decrease in the PaO₂:FIO₂ ratio of more than 20%, relative to the ratio in the supine position, before two consecutive prone sessions; or complications occurring during a prone session and leading to its immediate interruption. Complications leading to the immediate interruption of prone treatment included nonscheduled extubation, main-stem bronchus intubation, endotracheal-tube obstruction, hemoptysis, oxygen saturation of less than 85% on pulse oximetry or a PaO₂ of less than 55 mm Hg for more than 5 minutes when the FIO₂ was 1.0, cardiac arrest, a heart rate of less than 30 beats per minute for more than 1 minute, a systolic blood pressure of less than 60 mm Hg for more than 5 minutes, and any other life-threatening reason for which the clinician decided to stop the treatment.

After patients in the prone group were turned to the supine position, the prone session could be resumed at any time before the planned assessment at 4 hours in the supine position if the criteria for oxygen saturation level, PaO₂, or both were met. The prone-positioning strategy was applied every day up to day 28, after which it was used at the clinician's discretion. Patients in the supine group could not be crossed over to the prone group except as a rescue measure in case of life-threatening hypoxemia when all the following criteria were met simultaneously: a PaO₂:FIO₂ ratio

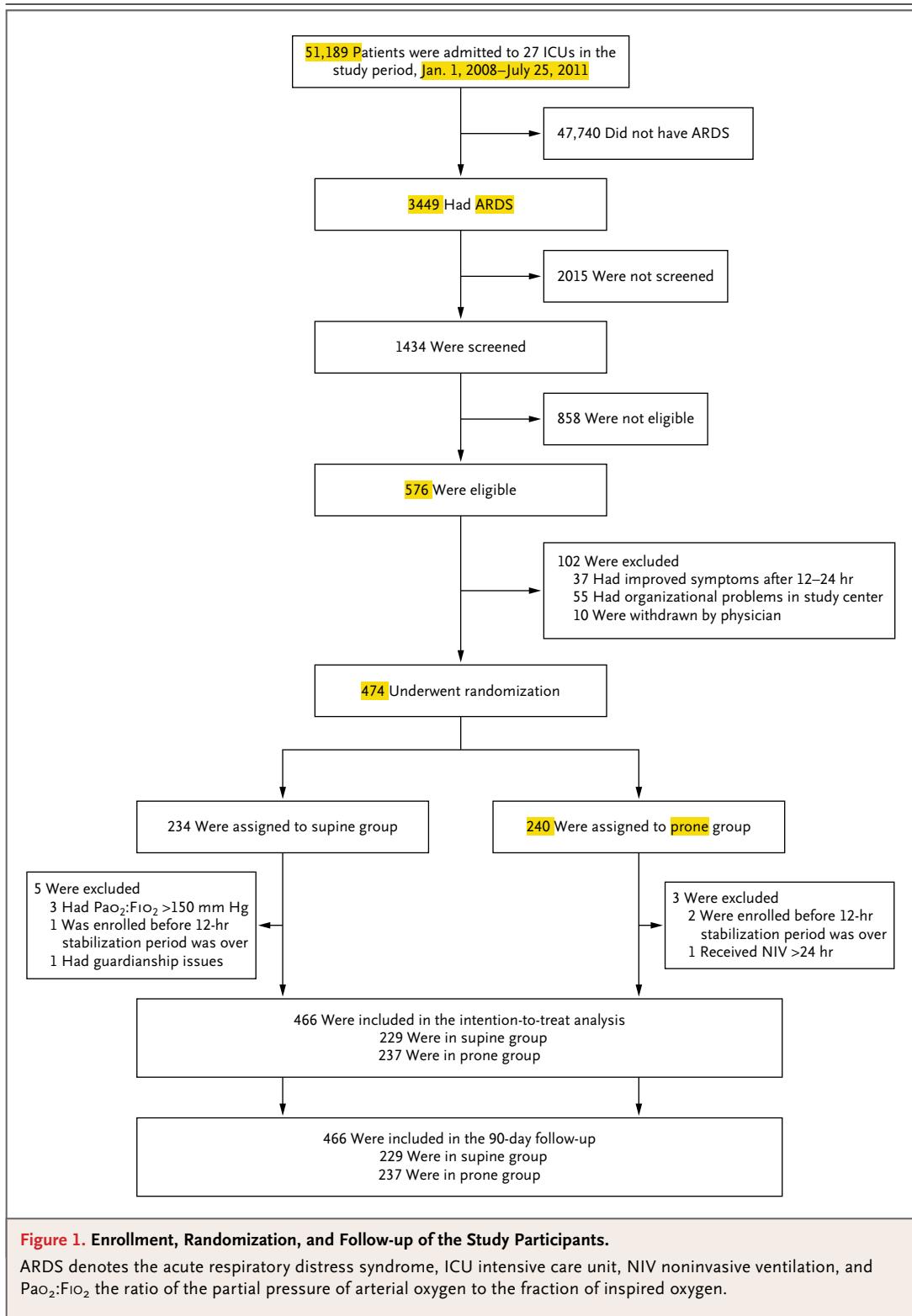
of less than 55 mm Hg, with an FIO₂ of 1.0; maximal PEEP according to the PEEP-FIO₂ table; administration of inhaled nitric oxide at a concentration of 10 ppm; infusion of intravenous almitrine bismesylate at a dose of 4 μg per kilogram per minute; and performance of respiratory recruitment maneuvers to increase the amount of aerated lung.

Weaning from mechanical ventilation was conducted in the same way for both groups (see the Supplementary Appendix). Details regarding the management of sedation and the use of neuromuscular blocking agents are also provided in the Supplementary Appendix. The investigators assessed patients at least every morning until day 28 or discharge from the ICU.

DATA COLLECTION

At the time of admission, we recorded data on age, sex, the setting from which the patient was admitted to the ICU, the context for admission to the ICU, McCabe score¹⁴ (which ranges from A to C, with A indicating no underlying disease that compromises life expectancy, B an estimated life expectancy with the chronic disease of <5 years, and C an estimated life expectancy with the chronic disease of <1 year), ventilator settings, time from intubation to randomization, height, predicted body weight, and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II¹⁵ (which ranges from 0 to 164, with higher scores indicating greater severity of symptoms). We also recorded the number of lung quadrants involved on chest radiography, results of measurements of arterial blood gases, Pplat_{RS}, arterial blood lactate levels, the cause of ARDS, the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score¹⁶ (which ranges from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure), the lung injury score (which ranges from 0 to 4, with higher scores indicating more severe lung injury),¹⁷ and the time at which the first prone session was started.

The following events were recorded daily until day 28: attempts at extubation, administration of inhaled nitric oxide, infusion of almitrine bismesylate, use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), infusion of sedatives and neuromuscular blockers, complications, and the SOFA score. Ventilator settings, Pplat_{RS}, static compliance of the respiratory system, and the results of measurements of arterial blood gases were recorded daily during the first week as indicated above. Data quality was verified by the research



fellows, and data were stored in a database (Clininfo) that was specifically developed for the study with the use of Epi Info software, version 3.4.3.

OUTCOME MEASURES

The primary end point was mortality at day 28. Secondary end points were mortality at day 90, the rate of successful extubation, the time to successful extubation, the length of stay in the ICU, complications, the use of noninvasive ventilation, the tracheotomy rate, the number of days free from organ dysfunction, and ventilator settings, measurements of arterial blood gases, and respiratory-system mechanics during the first week after randomization.

Successful extubation was defined as no reintubation or use of noninvasive ventilation in the 48 hours after extubation. In patients who had undergone a tracheotomy, successful weaning from the ventilator was defined as the ability to breathe unassisted through the tracheostomy cannula for at least 24 hours.

STATISTICAL ANALYSIS

The expected 28-day mortality in the supine group was 60%. We estimated that with a sample of 456 patients, the study would have 90% power to detect an absolute reduction of 15 percentage points (to 45%) with prone positioning, at a one-sided type I error rate of 5%.

An interim analysis was planned 28 days after half the patients had been enrolled, and two analyses were scheduled, each with a type I error rate set to 2.5% to maintain an overall type I error rate of 5%. The statistician sent the data from the interim analysis to the data and safety monitoring board, which had to decide whether to continue or discontinue the trial. An absolute difference in mortality of 25 percentage points or more between groups at the time of the interim analysis was the only criterion for early trial termination. There was no stopping rule for futility.

The analysis was performed on an intention-to-treat basis. Continuous variables were expressed as means with standard deviations. Data were compared between groups with the use of the chi-square test or Fisher's exact test and analysis of variance as indicated. Patient survival was analyzed with the use of the Kaplan-Meier method and compared between groups with the use of the log-rank test. Cox proportional-hazards regression, with stratification according to center,

Table 1. Characteristics of the Participants at Inclusion in the Study.*

Characteristic	Supine Group (N=229)	Prone Group (N=237)
Age — yr	60±16	58±16
Male sex — no. (%)	152 (66.4)	166 (70.0)
Setting from which patient was admitted to ICU — no. (%)		
Emergency room	98 (42.8)	101 (42.6)
Acute care facility	87 (38.0)	86 (36.3)
Home	26 (11.4)	31 (13.1)
ICU	9 (3.9)	11 (4.6)
Other	9 (3.9)	8 (3.4)
McCabe score — no. (%)†		
A	183 (79.9)	197 (83.1)
B	45 (19.7)	39 (16.5)
C	1 (0.4)	1 (0.4)
Coexisting conditions — no. (%)		
Diabetes	39 (17.0)	50 (21.1)
Renal failure	12 (5.2)	10 (4.2)
Hepatic disease	16 (7.0)	15 (6.3)
Coronary artery disease	24 (10.5)	24 (10.1)
Cancer	30 (13.1)	24 (10.1)
COPD	29 (12.7)	23 (9.7)
Immunodeficiency — no. (%)	38 (16.6)	32 (13.5)
SAPS II‡	47±17	45±15
Sepsis — no./total no. (%)§	195/229 (85.2)	194/236 (82.2)
SOFA score¶	10.4±3.4	9.6±3.2
ARDS due to pneumonia	133 (58.1)	148 (62.4)
Body-mass index	29±7	28±6
Other interventions — no./total no. (%)		
Vasopressors	190/229 (83.0)	172/237 (72.6)
Neuromuscular blockers	186/226 (82.3)	212/233 (91.0)
Renal-replacement therapy	39/228 (17.1)	27/237 (11.4)
Glucocorticoids	101/225 (44.9)	91/230 (39.6)

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the groups in any of the characteristics listed, with the exception of the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score, the use of vasopressors, and the use of neuromuscular blockers. ARDS denotes the acute respiratory distress syndrome, COPD chronic obstructive pulmonary disease, and ICU intensive care unit. A version of this table with additional information is available as Table S2 in the Supplementary Appendix.

† A McCabe score of A indicates no underlying disease that compromises life expectancy, B an estimated life expectancy with the chronic disease of less than 5 years, and C an estimated life expectancy with the chronic disease of less than 1 year.

‡ The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II ranges from 0 to 164, with higher scores indicating greater severity of symptoms.

§ Sepsis was defined according to the American-European Consensus Conference criteria.

¶ SOFA scores range from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure.

|| The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Table 2. Ventilator Settings, Respiratory-System Mechanics, and Results of Arterial Blood Gas Measurements at the Time of Inclusion in the Study.*

Variable	Supine Group (N=229)	Prone Group (N=237)
Tidal volume (ml)	381±66	384±63
Tidal volume (ml per kg of PBW)	6.1±0.6	6.1±0.6
Respiratory frequency (breaths per min)	27±5	27±5
PEEP (cm of water)	10±4	10±3
F _{IO₂}	0.79±0.16	0.79±0.16
P _{plat_{RS}} (cm of water)	23±5	24±5
C _{st_{RS}} (ml per cm of water)	35±15	36±23
P _{aO₂} (mm Hg)	80±18	80±19
P _{aO₂} :F _{IO₂} (mm Hg)	100±20	100±30
P _{aCO₂} (mm Hg)	52±32	50±14
Arterial pH	7.30±0.10	7.30±0.10
Plasma bicarbonate (mmol per liter)†	25±5	25±5

* Plus-minus values are means ±SD. C_{st_{RS}} denotes static compliance of the respiratory system, F_{IO₂} the fraction of inspired oxygen, P_{aCO₂} partial pressure of arterial carbon dioxide, P_{aO₂} partial pressure of arterial oxygen, PBW predicted body weight, PEEP positive end-expiratory pressure, and P_{plat_{RS}} end-inspiratory plateau pressure of the respiratory system.

† Data are for 227 participants in the supine group and 236 participants in the prone group.

was planned to adjust the between-group differences in mortality at day 28 and day 90 for significant baseline covariates. The statistical analysis was performed with the use of SPSS software (SPSS for Windows, version 17.0). The investigators had no access to the database until the study was completed. All reported P values are two-sided, and have not been adjusted for multiple comparisons. A P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

PARTICIPANTS

From January 1, 2008, through July 25, 2011, a total of 3449 patients with ARDS were admitted to the participating ICUs, and 474 underwent randomization (Fig. 1). Eight patients were subsequently excluded (Fig. 1), and 466 patients were included in the analysis: 229 in the supine group and 237 in the prone group. After the interim analysis, the data and safety monitoring board recommended that the trial be continued.

CHARACTERISTICS AT INCLUSION

The characteristics of the patients at inclusion in the study were similar in the two groups except

for the SOFA score and the use of neuromuscular blockers and vasopressors (Table 1). In more than half the cases, the main cause of ARDS was pneumonia (Table 1). Influenza A (H1N1) virus infection was the main cause of ARDS in 28 patients, with no significant difference between the groups in the rate (5.7% in the supine group and 6.3% in the prone group, P=0.85). The mean (±SD) time from intubation to randomization was 31±26 hours in the supine group and 33±24 hours in the prone group (P=0.66). The lung injury score was 3.3±0.4 in both groups, and the rate of use of noninvasive ventilation in the 24 hours before inclusion was similar in the two groups (29.3% and 30.8% in the supine and prone groups, respectively). Ventilator settings, respiratory-system mechanics, and results of arterial blood-gas measurements were also similar in the two groups (Table 2).

PRONE POSITIONING

Patients in the prone group underwent their first prone-positioning session within 55±55 minutes after randomization. The average number of sessions was 4±4 per patient, and the mean duration per session was 17±3 hours. All the patients in this group underwent at least one prone-positioning session. In the prone group, patients were ventilated in the prone position for 73% of the 22,334 patient-hours spent in the ICU from the start of the first session to the end of the last session.

ADJUNCTIVE THERAPIES

The rates of the use of rescue therapies in the supine and prone groups were 2.6% versus 0.8% for ECMO (P=0.14), 15.7% versus 9.7% for inhaled nitric oxide (P=0.05), and 6.6% versus 2.5% for almitrine bismesylate (P=0.04). Neuromuscular blockers were used for 5.6±5.0 days in the supine group and 5.7±4.7 days in the prone group (P=0.74), and intravenous sedation was given for 9.5±6.8 and 10.1±7.2 days in the two groups, respectively (P=0.35). The use of antiviral therapy for H1N1 virus infection was similar in the two groups.

VENTILATOR SETTINGS AND LUNG FUNCTION DURING THE FIRST WEEK

The P_{aO₂}:F_{IO₂} ratio recorded in the supine position was significantly higher in the prone group than in the supine group at days 3 and 5, whereas the PEEP and F_{IO₂} were significantly lower (Table S3 in the Supplementary Appendix). The P_{plat_{RS}} was 2 cm of water lower by day 3 in the

Table 3. Primary and Secondary Outcomes According to Study Group.*

Outcome	Supine Group (N = 229)	Prone Group (N = 237)	Hazard Ratio or Odds Ratio with the Prone Position (95% CI)	P Value
Mortality — no. (% [95% CI])				
At day 28				
Not adjusted	75 (32.8 [26.4–38.6])	38 (16.0 [11.3–20.7])	0.39 (0.25–0.63)	<0.001
Adjusted for SOFA score†			0.42 (0.26–0.66)	<0.001
At day 90				
Not adjusted	94 (41.0 [34.6–47.4])	56 (23.6 [18.2–29.0])	0.44 (0.29–0.67)	<0.001
Adjusted for SOFA score†			0.48 (0.32–0.72)	<0.001
Successful extubation at day 90 — no./total no. (% [95% CI])	145/223 (65.0 [58.7–71.3])	186/231 (80.5 [75.4–85.6])	0.45 (0.29–0.70)	<0.001
Time to successful extubation, assessed at day 90 — days				
Survivors	19±21	17±16		0.87
Nonsurvivors	16±11	18±14		
Length of ICU stay, assessed at day 90 — days				
Survivors	26±27	24±22		0.05
Nonsurvivors	18±15	21±20		
Ventilation-free days				
At day 28	10±10	14±9		<0.001
At day 90	43±38	57±34		<0.001
Pneumothorax — no. (% [95% CI])	13 (5.7 [3.9–7.5])	15 (6.3 [4.9–7.7])	0.89 (0.39–2.02)	0.85
Noninvasive ventilation — no./ total no. (% [95% CI])				
At day 28	10/212 (4.7 [1.9–7.5])	4/228 (1.8 [0.1–3.5])	0.36 (0.07–3.50)	0.11
At day 90	3/206 (1.5 [0.2–3.2])	4/225 (1.8 [0.1–3.5])	1.22 (0.23–6.97)	1.00
Tracheotomy — no./total no. (% [95% CI])				
At day 28	12/229 (5.2 [2.3–8.1])	9/237 (3.8 [1.4–6.0])	0.71 (0.27–1.86)	0.37
At day 90	18/223 (8.1 [4.5–11.7])	15/235 (6.4 [3.3–9.5])	0.78 (0.36–1.67)	0.59

* Plus–minus values are means ±SD. Hazard ratios are shown for mortality and successful extubation; odds ratios are shown for other outcomes. CI denotes confidence interval.

† There were no significant differences between the groups in organ dysfunction as assessed from the SOFA score (Table S4 in the Supplementary Appendix).

prone group than in the supine group. The partial pressure of arterial carbon dioxide and static compliance of the respiratory system were similar in the two groups.

PRIMARY AND SECONDARY OUTCOMES

Mortality at day 28 was significantly lower in the prone group than in the supine group: 16.0% (38 of 237 participants) versus 32.8% (75 of 229) (P<0.001) (Table 3). The significant difference in

mortality persisted at day 90 (Table 3). A comparison of the two survival curves showed the same significant difference (Fig. 2). After adjustment for the SOFA score and the use of neuromuscular blockers and vasopressors at the time of inclusion, mortality remained significantly lower in the prone group than in the supine group (Table S5 in the Supplementary Appendix). The rate of successful extubation was significantly higher in the prone group (Table 3). The duration

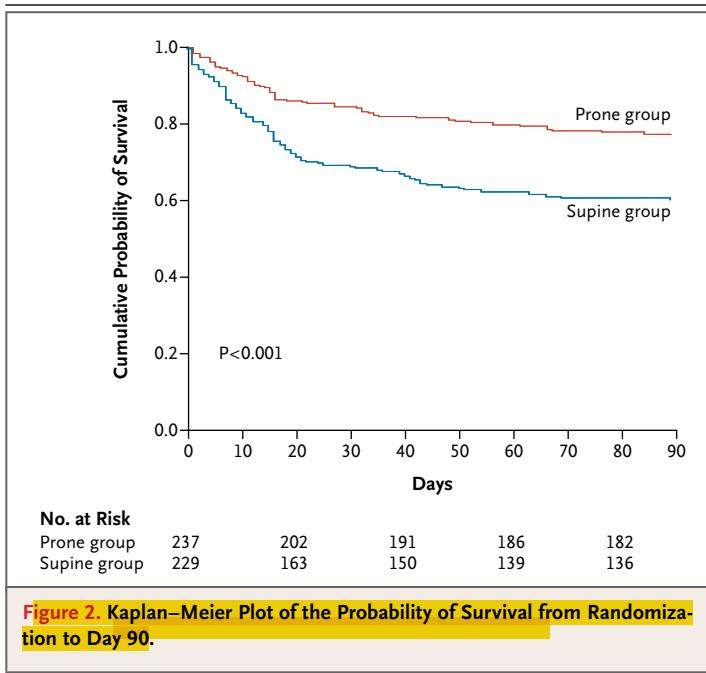


Figure 2. Kaplan–Meier Plot of the Probability of Survival from Randomization to Day 90.

of invasive mechanical ventilation, length of stay in the ICU, incidence of pneumothorax, rate of use of noninvasive ventilation after extubation, and tracheotomy rate did not differ significantly between the two groups (Table 3).

COMPLICATIONS

A total of 31 cardiac arrests occurred in the supine group, and 16 in the prone group ($P=0.02$). There were no significant differences between the groups with respect to other adverse effects (Table S6 in the Supplementary Appendix).

DISCUSSION

Survival after severe ARDS was significantly higher in the prone group than in the supine group. Furthermore, the effect size was large despite the fact that mortality in the supine group was lower than anticipated.

Our results are consistent with findings from previous meta-analyses^{2,11} and an observational study,¹⁸ even though prior randomized trials have failed to show a survival benefit with prone positioning. Meta-analyses of ARDS studies have suggested that the outcomes with prone positioning are better in the subgroup of patients with severe hypoxemia.^{2,11} However, when we stratified our analysis according to quartile of $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$

ratio at enrollment, we found no significant differences in outcomes (Table S8 in the Supplementary Appendix).

Several factors may explain our results. First, patients with severe ARDS were selected on the basis of oxygenation together with PEEP and FiO_2 levels. Second, patients were included after a 12-to-24-hour period during which the ARDS criteria were confirmed. This period may have contributed to the selection of patients with more severe ARDS¹⁹ who could benefit from the advantages of the prone positioning, such as relief of severe hypoxemia and prevention of ventilator-induced lung injury. A previous study has shown that prone positioning, as compared with supine positioning, markedly reduces the overinflated lung areas while promoting alveolar recruitment.⁵ These effects (reduction in overdistention and recruitment enhancement) may help prevent ventilator-induced lung injury by homogenizing the distribution of stress and strain within the lungs. In our trial, alveolar recruitment was not directly assessed. However, studies have shown that lung recruitability correlates with the extent of hypoxemia^{20,21} and that the transpulmonary pressure along the ventral-to-dorsal axis is more homogeneously distributed in the prone position than in the supine position.²² We therefore suggest that prone positioning in our patients induced a decrease in lung stress and strain.

Third, as in previous investigations,^{9,10} we used long prone-positioning sessions. Fourth, the prone position was applied for 73% of the time ascribed to the intervention and was concentrated over a period of a few days. Fifth, in our trial, the tidal volume was lower than in previous trials,^{9,10} and the Pplat_{RS} was kept below 30 cm of water. However, because all patients were returned to the supine position at least once a day, the effect of the prone position itself cannot be distinguished from the effects of being moved from the supine to the prone position over the course of a day.

We should acknowledge that the technical aspects of prone positioning are not simple and that a coordinated team effort is required (see Videos 1 and 2, available at NEJM.org). All centers participating in this study were skilled in the process of turning patients from the supine to the prone position, as shown by the absence of adverse events directly related to repositioning. Because the experience of the units may explain

 Videos showing prone positioning of patients with ARDS are available at NEJM.org

the low rate of complications, our results cannot necessarily be generalized to centers without such experience. We should also emphasize that our results were obtained in the subgroup of severely ill patients with ARDS.

It could be argued that our results can be explained by higher mortality in the control group. However, mortality at day 28 in the supine group was similar to that among controls in recent trials.^{23,24} Furthermore, although the mortality in the control group was lower than that used to compute the power of this study, we calculated that the power of our study was 99%.

The study has several limitations. Although we planned to record the data of patients who were eligible but not included, only a few ICUs complied with this request, making it impossible to fully appreciate the physiological condition of the excluded patients. In addition, fluid balance and the cumulative dose of catecholamines were not assessed. The imbalance between the groups in baseline SOFA score, vasopressor use, and the use of neuromuscular blockers could also have influenced the results. However, even after

adjustment for these covariates, mortality was significantly lower in the prone group.

In conclusion, this trial showed that patients with ARDS and severe hypoxemia (as confirmed by a PaO₂:FIO₂ ratio of <150 mm Hg, with an FIO₂ of ≥0.6 and a PEEP of ≥5 cm of water) can benefit from prone treatment when it is used early and in relatively long sessions.

Dr. Guérin reports receiving grant support from Air Liquide; Dr. Mercat, receiving consulting fees from Faron Pharmaceuticals, grant support from Covidien and General Electric, patent royalties on a method for evaluating positive end-expiratory pressure that is licensed to General Electric, and reimbursement for travel expenses from Covidien and Maquet; Dr. Jaber, receiving consulting fees from Maquet and Dräger, lecture fees from Fisher and Paykel, Abbott Laboratories, and Philips Respironics, and reimbursement for travel expenses from Pfizer; and Dr. Mancebo, receiving fees for serving on the data and safety monitoring board of Air Liquide, consulting fees from Faron Pharmaceuticals, ALung, and Philips Respironics, and grant support to his institution from Covidien and General Electric. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank all the physicians, including those on night duty, and nurses in the participating centers for the care provided to patients during the study; the Réseau Européen en Ventilation Artificielle network; and Carolyn Newey for help in editing an earlier version of the manuscript.

APPENDIX

The authors' affiliations are as follows: Réanimation Médicale, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon; Université de Lyon; and Creatis INSERM 1044, Lyon (C.G., J.-C.R., F.B., G.B., V.L., L.B.); Réanimation Polyvalente, and Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group, La Roche-Sur-Yon (J. Reignier); Réanimation Polyvalente, Roanne (P.B.); Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, Rennes (A.G.); Réanimation Polyvalente, and CRICS Group, Hôpital d'Orléans, Orleans (T.B.); Réanimation Médicale, Hôpital Bretonneau, CRICS Group, and Université de Tours, Tours (E.M.); Réanimation Polyvalente, Hôpital de Chambéry, Chambéry (M.B.); L'Université Nantes Angers Le Mans, Université d'Angers, Centre Hospitalier Universitaire Angers, Réanimation Médicale, Angers (A.M.); Réanimation Polyvalente, and CRICS Group, Hôpital d'Angoulême, Angoulême (O.B.); Réanimation Polyvalente Centre d'Investigation Clinique 0801 and CRICS Group, Hôpital de Limoges, Limoges (M.C.); Réanimation Médicale, Hôpital de Poitiers, and CRICS Group, and University of Poitiers, Poitiers (D.C.); Réanimation Chirurgicale, Hôpital Saint Eloi, INSERM Unité 1046, and Université de Montpellier, Montpellier (S.J.); Réanimation Polyvalente, Hôpital Saint Joseph et Saint Luc, Lyon (S.R.); Réanimation Polyvalente, Hôpital d'Annecy, Annecy (M.S.); Réanimation Médicale, Hôpital Pellegrin, and Université de Bordeaux, Bordeaux (G.H.); Réanimation Polyvalente, Hôpital de Nîmes, and Université de Nîmes-Montpellier, Nîmes (C.B.); Réanimation Polyvalente, Hôpital de Cergy-Pontoise, Cergy-Pontoise (J. Richecoeur); Réanimation des Urgences, Hôpital de la Timone, and Université de la Méditerranée, Marseille (M.G.); Service d'Hygiène Hospitalière, Groupement Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite (R.G.); and Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales Sud-Est, Hôpital Henri Gabrielle, Saint Genis-Laval (L.A.) — all in France; and Servei de Medicina Intensiva, Hospital de Sant Pau, Barcelona (J.M.).

REFERENCES

1. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrout S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis: areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008;34:1002-11.
2. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585-99.
3. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000;28:295-303.
4. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakyntinos SG. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25:534-44.
5. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:187-97.
6. Papazian L, Gannier M, Marin V, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:2162-71.
7. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
8. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-87.

9. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-9.
10. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84.
11. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2010;76:448-54.
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
13. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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;342:1301-8.
14. McCabe WR, Treadwell TL, De Maria A Jr. Pathophysiology of bacteremia. *Am J Med* 1983;75:7-18.
15. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63. [Erratum, *JAMA* 1994;271:1321.]
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
17. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3. [Erratum, *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1065.]
18. Charron C, Bouferrache K, Caille V, et al. Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis. *Intensive Care Med* 2011;37:785-90.
19. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FiO₂ trial identifies different degrees of lung injury in ARDS patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795-804.
20. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-86.
21. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
22. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJ, Albert RK. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:300-6.
23. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
24. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:795-805.

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

CORRESPONDENCE



Prone Positioning in the Acute Respiratory Distress Syndrome

TO THE EDITOR: Guérin and colleagues (June 6 issue)¹ report a survival benefit associated with prone positioning in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). Other researchers² have shown a survival benefit associated with the prone position in patients who have an almost immediate decrease in the partial pressure of carbon dioxide when they are turned to the prone position.⁴ Can the authors provide data on changes in the partial pressure of carbon dioxide in their cohort?

Michael Möller, M.D.
Joerg Neuzner, M.D.
Rainer Gradaus, M.D.

Klinikum Kassel
Kassel, Germany

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159-68.
2. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:2727-33.

DOI: 10.1056/NEJMc1308895

TO THE EDITOR: In their study comparing patients who received mechanical ventilatory support in the prone position with those ventilated in a supine position, Guérin et al. report an impressive decrease in the midterm mortality. However, other methods of repositioning have been shown to reduce mortality among critically ill patients.

We recently performed a prospective, randomized, open-label trial to compare continuous lateral rotation with the use of oscillating beds (termed kinetic therapy) with standard care in patients with cardiogenic shock.¹ A total of 89 patients who required ventilation for more than 24 hours were included; in the kinetic-therapy group, as compared with the standard-care group, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score was 33±5 versus 33±4 (on a scale

of 0 to 71, with higher scores indicating an increased risk of death) and the Sepsis-related Organ Failure Assessment score in both groups was 11±1 (on a scale from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure). The primary end point, hospital-acquired pneumonia, occurred in 10 patients in the kinetic-therapy group and 28 patients in the standard-care group (P<0.001). The 1-year rate of death from any cause, which was a secondary end point, was 41% in the kinetic-therapy group and 66% in the standard-care group (P=0.03). Similar data were obtained previously in another retrospective study.² These data suggest that intensive repositioning influences outcome and mortality among severely ill patients receiving mechanical ventilation; perhaps results similar to those of Guérin et al. can be achieved without the need for full prone positioning.

Stephan Wiedemann, M.D.

Ruth H. Strasser, M.D.

Gregor Simonis, M.D.

University of Dresden
Dresden, Germany
stephan.wiedemann@mailbox.tu-dresden.de

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Simonis G, Steiding K, Schaefer K, Rauwolf T, Strasser RH. A prospective, randomized trial of continuous lateral rotation ("kinetic therapy") in patients with cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 2012;101:955-62.

THIS WEEK'S LETTERS

- 979 **Prone Positioning in the Acute Respiratory Distress Syndrome**
- 981 **Expanding the Role of Advanced Nurse Practitioners**
- 982 **The Medical Device Excise Tax — Over before It Begins?**
- 985 **Survival in Patients with Glioblastoma Receiving Valganciclovir**

2. Simonis G, Flemming K, Ziegs E, Haacke K, Rauwolf T, Strasser RH. Kinetic therapy reduces complications and hospital stay in patients with cardiogenic shock — a retrospective analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007;6:40-5.

DOI: 10.1056/NEJMc1308895

TO THE EDITOR: Guérin et al. found that the use of ventilation for the treatment of severe ARDS with the patient in the prone position could improve the prognosis without increasing complications.¹ Since it is challenging to perform cardiopulmonary resuscitation (CPR) and defibrillation when the patient is in a prone position,² what can the authors tell us about performing this critical intervention in patients in the prone position? Even though the data may not be part of this trial, what was the success rate of CPR and what special methods were used?

Huaiwu He, M.D.

Dawei Liu, M.D.

Peking Union Medical College Hospital
Beijing, China
tjmuhhw@163.com

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Soo Hoo GW. In prone ventilation, one good turn deserves another. *N Engl J Med* 2013;368:2227-8.

2. Brown J, Rogers J, Soar J. Cardiac arrest during surgery and ventilation in the prone position: a case report and systematic review. *Resuscitation* 2001;50:233-8.

DOI: 10.1056/NEJMc1308895

TO THE EDITOR: Guérin et al. remarkably found better outcomes with early prone positioning of patients with severe ARDS. Patients with ARDS who have massive obesity, acute pancreatitis, or any cause of high intraabdominal pressure and who receive mechanical ventilatory support commonly have an upward shift of the diaphragm and basal atelectasis in the supine position. Placing such patients in the prone position may reopen the collapsed airways and thus improve pulmonary gas exchange and respiratory mechanics.¹ However, it has been suggested that the prone position may increase abdominal pressure if the abdominal wall is not allowed to hang freely.² Do the authors have measures of intraabdominal pressure? How did they treat patients with a disease process that may have resulted in elevated abdominal pressures?

Malcolm Lemyze, M.D.

Jihad Mallat, M.D.

Didier Thevenin, M.D.

Schaffner Hospital
Lens, France
malcolmlemyze@yahoo.fr

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3-11.

2. Kirkpatrick AW, Pelosi P, De Waele JJ, et al. Clinical review: intra-abdominal hypertension: does it influence the physiology of prone ventilation? *Crit Care* 2010;14:232.

DOI: 10.1056/NEJMc1308895

THE AUTHORS REPLY: In reply to Möller et al.: we have not yet analyzed the data on the changes in the partial pressure of carbon dioxide at the initiation of prone positioning. In a previous trial, after adjustment for confounding variables, we did not find any significant relationship between the gas exchange response to placement of patients in the prone position and day 28 survival among patients with hypoxemic acute respiratory failure.¹

In response to Wiedemann et al.: we did not cite their findings for three reasons. First, in our trial, we focused on patients with severe ARDS and not on patients with cardiogenic shock. Second, we investigated the effects of prone positioning, not of lateral rotation. In addition, these techniques have different pathophysiological backgrounds and effects on pulmonary function and oxygenation, and hence we do not think it is relevant to compare them. Third, in our study, no specific equipment was used to move the patient other than the patient's own bed. We agree that any attempt to move critically ill patients in an attempt to improve their outcomes must be done safely.²

He and Liu ask about performing CPR³ in a patient in the prone position. If a cardiac arrest occurs, we usually turn the patient back to the supine position to perform the procedure. We do not have data from our trial to properly answer the second question regarding the success rate of CPR and special methods that were used.

We agree with the comments by Lemyze et al. on the balanced effects of prone positioning on intraabdominal pressure. Other researchers have shown that oxygenation and end-expiratory lung volume in patients with ARDS did not significantly change according to whether or not the abdomen was supported in the prone position.⁴ The measurement of intraabdominal pressure was not included in our protocol, so we do not have any data related to it.

Claude Guérin, M.D., Ph.D.

Hospices Civils de Lyon
Lyon, France
claude.guerin@chu-lyon.fr

Jean Reignier, M.D., Ph.D.

Centre Hospitalier La Roche-Sur-Yon
La Roche-Sur-Yon, France

Jean-Christophe Richard, M.D., Ph.D.

Hospices Civils de Lyon
Lyon, France

Since publication of their article, the authors report no further potential conflict of interest.

1. Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Gaillard S, Pavaday K, Guérin C. Does gas exchange response to prone position predict

mortality in hypoxemic acute respiratory failure? *Intensive Care Med* 2006;32:1987-93.

2. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.

3. Dooney N. Prone CPR for transient asystole during lumbosacral spinal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:212-3.

4. Chiumello D, Cressoni M, Racagni M, et al. Effects of thoracopelvic supports during prone position in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a physiological study. *Crit Care* 2006;10:R87.

DOI: 10.1056/NEJMc1308895

Expanding the Role of Advanced Nurse Practitioners

TO THE EDITOR: Donelan et al. (May 16 issue)¹ note that nurse practitioners favor broadening their primary care responsibilities and physicians favor restricting them; however, these views may be reconciled if health services are viewed through a different lens. Rather than classifying services according to activity type, they can be classified according to relevance to evidence-based protocols (e.g., clinical guidelines). Consider “protocol-driven services” as those services specified according to evidence-based protocols when patient characteristics or preferences do not warrant distinct care (e.g., hypertension screening), and consider “non-protocol-driven services” as those services not specified according to evidence-based protocols or when patient characteristics or preferences do warrant distinct care (e.g., prostate-cancer screening). Non-protocol-driven services could also include diagnostic mysteries or situations in which specialists disagree or encounter unfamiliar burdens of coexisting conditions.² As more research is performed, more evidence will accumulate, and an increasing share of services will probably be “protocol-driven.” To help clinicians practice at “the top of their licenses,”³ most protocol-driven services could be delivered by nurse practitioners and most non-protocol-driven services could be delivered by physicians. Indeed, distinguishing protocol-driven from non-protocol-driven services and staffing them appropriately may facilitate patient-centered care⁴ while attaining higher efficiencies that have eluded medicine.⁵

R. Scott Braithwaite, M.D.

New York University School of Medicine
New York, NY
scott.braithwaite@nyumc.org

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Donelan K, DesRoches CM, Dittus RS, Buerhaus P. Perspectives of physicians and nurse practitioners on primary care practice. *N Engl J Med* 2013;368:1898-906.

2. Bardes CL. Defining “patient-centered medicine.” *N Engl J Med* 2012;366:782-3.

3. Okie S. The evolving primary care physician. *N Engl J Med* 2012;366:1849-53.

4. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making — pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366:780-1.

5. Kocher R, Sahni NR. Rethinking health care labor. *N Engl J Med* 2011;365:1370-2.

DOI: 10.1056/NEJMc1307645

TO THE EDITOR: Donelan et al. highlight a major challenge confronting the future of primary care in the United States. They show the powerful identity politics between doctors and nurse practitioners.

The professionalization of nurses and doctors has taken different trajectories. Doctors have assumed authority, knowledge, and identity over decision making in core aspects of clinical practice.^{1,2} Currently, physicians fear usurpation of this authority by nurses. Historically, a similar situation confronted midwifery and medicine in obstetrics.³ In each case, the grounds for objection to expanded roles for newly competent provider groups rest both on concerns for patient well-being and on concerns regarding territory, status, and income.

Concentrating on the real reasons for this reaction by practitioners of allopathic medicine is necessary to foster understanding and mutual acceptance between the professions. A renewed focus on the access to and quality of primary care, led by an independent third party, is required. The federal government may be essential to facilitate this dialogue.

Arnab K. Ghosh, M.D.

Mack Lipkin, Jr., M.D.

New York University
New York, NY
arnab.ghosh@nyumc.org

Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to: Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214103](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103)

SUPPLEMENTARY APPENDIX

Table of contents

Content	Page
List of investigators	2-3
Patients	
Non-inclusion criteria	4-5
Protocol	
Study design	6
Guidelines for the prone positioning placement	6-8
Data collection	8
Adjustments to mechanical ventilation in specific situations	9-10
Weaning from mechanical ventilation	10-11
Management of sedation and neuromuscular blockers	11-12
Results	12-14
Figures	15-16
Tables	17-26
References	27

List of investigators

Lyon: Hôpital de la Croix-Rousse- C Guérin, JC Richard, F Bayle, G Bourdin, V Leray, F Wallet, B Delannoy, S Debord, A Stoian, P Nesme, V Porot; Hôpital Saint-Joseph- S Rosselli; Hôpital Edouard Herriot- L Argaud, O Martin. **La Roche Sur Yon:** Centre Hospitalier Départemental- J Reignier, E Greau, N Maquigneau. **Roanne:** Centre Hospitalier- P Beuret. **Rennes:** Hôpital Ponchaillou- Y Le Tulzo, A Gacouin. **Orléans:** Hôpital de la source-T Boulain, I Runge, D Benzkri, A Mathonnet, M Skarzynski, A Bretagnol. **Tours:** Hôpital Bretonneau- D Perrotin, E Mercier, V Simeon-Vieules. **Angers:** Centre Hospitalier Universitaire- A Mercat, L Masson. **Chambéry:** Centre hospitalier- M Badet. **Limoges:** CHU Dupuytren- M Clavel, J Tanty. **Angoulême:** Centre hospitalier- O Baudin, V Gissot, C Cracco, A Desachy, MA Fally, L Robin. **Poitiers:** Hôpital Jean Bernard- R Robert, D Chatellier, V Goudet, E Goyheneix, C Guignon. **Montpellier:** Hôpital Saint-Eloi- S Jaber, B Young, F Belafia, J Carr, N Rossel. **Barcelone:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau- J Mancebo, M Turella, F Roche-Campo, HM Aguirre-Bermeo. **Bordeaux:** Hôpital Pellegrin- G Hilbert, S Coz. **Annecy:** Centre Hospitalier de la région Annecéenne- M Sirodot, A Levrat. **Marseille:** Hôpital de la Timone- M Gainnier, M Bisbal. **Cergy-Pontoise:** Centre hospitalier René Dubos- J Richecoeur, D Combaux. **Nîmes:** Hôpital Caremeau- JY Lefranc, C Bengler, F Casano, S Lloret. **Grenoble:** CHU la Tronche- JF Timsit, A Bonadonna. **Avignon:** Centre hospitalier- K Pavaday. **Saint-Etienne:** Hôpital Nord- F Zeni, E Diconne. **Dôle:** Centre hospitalier Louis Pasteur- D Perez. **Clermont-Ferrand:** Hôpital Gabriel Montpied: B Souweine, A Lautrette, AA Hussain. **Paris:** Hôpital de la Pitié-Salpêtrière- A Demoule, L Kontar. **Annonay:** Centre Hospitalier, V Cadiergue.

Methodology: L Ayzac, R Girard, L Baboi, J Escande, G Flandreau, D Moreau, M Vanhove, M Sidibe, JM Villier.

Steering committee: L Ayzac, R Girard, L Baboi, C Guérin, V Schreiber, J Escande, G Flandreau, D Moreau, M Vanhove, M Sidibe.

Data Safety Management Board: RK Albert MD, Pulmonary and Critical Care Medicine Department, Denver, Colorado, USA ; JD Chiche MD PhD Service de Réanimation Médicale, Groupe Hospitalier Cochin, Paris, France ; D Tassaux MD, Service de Soins Intensifs, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland.

Patients

Non-inclusion criteria:

1. Contraindication for prone positioning

- a. Intracranial pressure >30 mm Hg or cerebral perfusion pressure <60 mmHg
- b. Massive hemoptysis requiring an immediate surgical or interventional radiology procedure
- c. Tracheal surgery or sternotomy during the previous 15 days
- d. Serious facial trauma or facial surgery during the previous 15 days
- e. Deep venous thrombosis treated for less than 2 days
- f. Cardiac pacemaker inserted in the last 2 days
- g. Unstable spine, femur, or pelvic fractures
- h. Mean arterial pressure lower than 65 mm Hg
- i. Pregnant women
- j. Single anterior chest tube with air leaks

2. Respiratory reason

- a. Inhaled nitric oxide (NO_i) or almitrine bismesylate use before inclusion
- b. Use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) before inclusion

3. Clinical context

- a. Lung transplantation
- b. Burns on more than 20 % of the body surface
- c. Chronic respiratory failure requiring oxygen therapy or non-invasive ventilation (NIV)
- d. Underlying disease with a life expectancy of less than one year
- e. NIV delivered for more than 24 hours before inclusion

4. Other non-inclusion criteria

- a. End-of-life decision before inclusion
- b. Inclusion in another research protocol in the previous 30 days with mortality as the main end-point
- c. Previous inclusion in the present study
- d. Prone positioning before inclusion
- e. Subject deprived of freedom, minor, subject under a legal protective measure
- f. Opposition from next of kin

Protocol

Study design

C Guérin designed the study, L Baboi, J Escande, G Flandreau, D Moreau, M Vanhove, M Sidibe, JM Villier gathered the data, L Ayzac analysed the data, C Guérin and L Ayzac vouched for the data and the analysis, C Guérin, L Ayzac and R Girard wrote the paper, C Guérin decided to publish the paper.

After checking eligibility, a 12-24-hour stabilization period was observed and inclusion was confirmed only at the end of this period (see Figure S1).

Patients assigned to the prone group had to be turned within the first hour following randomization. They were placed in prone position for at least 16 consecutive hours. Participating centers were provided with guidelines to ensure the best possible standardization of prone positioning . Standard intensive care unit (ICU) beds were used for all patients.

Guidelines for the prone positioning placement

The protocol stated that 3 to 4 persons were required for the procedure, one of them being dedicated to the management of the head of the patient, the endotracheal tube and the ventilator lines. This person at the head of the bed had to coordinate the steps of the procedure. The other persons stood at each side of the bed. In the first step, the direction of the rotation (to the left or to the right) was decided giving priority to the side of the central venous lines. The length of vascular and ventilator lines was checked for appropriateness, the endotracheal tube and gastric tube were secured, and the patient's knees, forehead, chest, and iliac crests were protected using adhesive pads.

The patient was then moved along the horizontal plane to the opposite side of the bed selected for the direction of rotation. In the third step, the patient was moved in the sagittal plane and maintained in that position for a short while to attach the cardiac electrodes to her/his back and to set a new bed sheet. In the last step, the patient was turned to the complete prone position. The body was placed in a horizontal position at 180 degrees. The abdomen was not

supported. The head and neck were turned alternately to the right or left every 2 hours. The upper limbs were placed alongside the body. Particular attention was paid when changing positions to avoid disconnecting the ventilator or kinking in the vascular lines. One video of positioning changes performed at one of the participating centers is available as supplementary material. Another video recording performed by a coauthor can also be downloaded from reference 3).

Patients assigned to supine remained in a semi-recumbent position.

Mechanical ventilation was delivered in volume controlled mode with constant inspiratory flow, with V_T targeted at 6 ml.kg^{-1} predicted body weight (PBW) and positive end-expiratory pressure (PEEP) level selected from a PEEP- $F_{I}O_2$ table (Table S1). The goal was to keep end-inspiratory plateau pressure of the respiratory system ($P_{\text{plat, RS}}$), measured after a 1 sec period of no air flow, $\leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ and arterial plasma pH between 7.20 and 7.45. Respiratory frequency (RF) was adjusted to maintain arterial plasma pH within the above range, without exceeding $35 \text{ breaths.min}^{-1}$. Ventilator settings could be adjusted at any time regardless of patient position, based on the continuous monitoring of the oxygen saturation by pulse oximetry (SpO_2). Physiological variables were measured at predetermined times in both groups. Measurements were performed every 6 hours in the supine group, and just before turning prone, after 1 hour of proning, just before turning back to supine, and 4 hours later in the prone group. Arterial blood gases and $P_{\text{plat, RS}}$ were measured at these time points. The latter was measured in static conditions in patients with no spontaneous breathing efforts and the NOi was stopped if it was being used. The adjustments made to mechanical ventilation in specific situations are detailed below.

The criteria for stopping prone treatment were: 1) oxygenation improvement defined as $PaO_2/F_{I}O_2 \geq 150 \text{ mmHg}$ with $PEEP \leq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ and $F_{I}O_2 \leq 0.6$; in the prone group, these criteria had to be met in supine at least 4 hours after the end of the last prone session; 2)

PaO₂/F₁O₂ ratio deterioration by more than 20 % relative to supine before two consecutive prone sessions; and 3) complications occurring during a prone session and leading to its immediate interruption, such as non-scheduled extubation, mainstem bronchus intubation, endotracheal tube obstruction, hemoptysis, SpO₂<85% or PaO₂<55mmHg for more than 5 minutes under F₁O₂1, cardiac arrest, heart rate <30 beats/min for more than 1 minute, systolic blood pressure<60 mmHg for more than 5 minutes, or any other life-threatening reason for which the clinician decided to stop.

After patients in the prone group were turned to supine, the prone session could be resumed at any time before the planned assessment at 4 hours in supine if the SpO₂ and/or PaO₂ criteria were fulfilled. The proning strategy was applied every day up to day 28 unless the patient met the previously noted criteria for stopping the prone intervention, after which it was used at the clinician's discretion.

Patients in supine were not allowed to cross over to prone except as a rescue therapy in case of life-threatening hypoxemia, when all the following criteria were met simultaneously: PaO₂/F₁O₂<55mmHg under F₁O₂ 1, maximal PEEP according to PEEP-F₁O₂ table, 10 ppm inhaled nitric oxide (NOi), 4 µg.kg⁻¹.min⁻¹ intravenous almitrine bismesylate infusion and performance of recruitment maneuvers.

Management of sedation and neuromuscular blockers (NB) is detailed below. Weaning from mechanical ventilation was conducted in the same way for both groups according to the predetermined strategy explained below.

Data collection

Patient (alive or dead) and respiratory status (successful extubation, NIV use, tracheotomy performed or not) were recorded at days 28 and 90. The times of ICU admission and discharge were also recorded.

Data quality was verified by research fellows, who re-checked every data point.

Adjustments to mechanical ventilation in specific situations

In the event of partial pressure of arterial oxygen (PaO_2) < 55 mm Hg or SpO_2 < 88 %, the clinician first adjusted the ventilator settings and tested arterial blood gases 15 minutes later:

- a. PEEP and $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$ according to the PEEP/ $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$ table (Table S1).
- b. NB if needed.
- c. 10 ppm NO_i with concentration reassessed 48 hours later.
- d. Continuous intravenous infusion of 4 $\text{mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ almitrine bismesylate may be used.
- e. Recruitment maneuvers were not recommended but their use was left to the clinician's discretion and recorded in the case report form.

If PaO_2 > 80 mm Hg or SpO_2 > 95 %:

- a. NB stopped if being infused .
- b. NO_i stopped if in use
- c. Almitrine bismesylate stopped if being infused .
- d. Recruitment maneuvers stopped if used.
- e. PEEP and $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$ management according to PEEP- $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$ table (Table S1).

If $\text{P}_{\text{plat,RS}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$:

If spontaneous inspiratory efforts were clinically detected, NB were bolused. If $\text{P}_{\text{plat,RS}}$ was still > 30 cm H_2O , V_T was decreased by steps of 1 ml.kg^{-1} every 5 minutes as long as $\text{P}_{\text{plat,RS}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ until 4 $\text{ml.kg}^{-1}\text{PBW}$. If pH was < 7.2, V_T was not decreased.

In no spontaneous inspiratory efforts were detected, V_T was decreased by steps of 1 ml.kg^{-1} every 5 minutes as long as $\text{P}_{\text{plat,RS}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ until 4 $\text{ml.kg}^{-1}\text{PBW}$. If pH was < 7.2, V_T was not decreased.

If $\text{pH} < 7.20$, the followings interventions were applied in this order:

- a. Sedation and NB regimens were adjusted to obtain a smooth adaptation between the patient and the ventilator.
- b. Equipment dead-space was minimized if present.
- c. RF was increased by steps of 2 without exceeding $35 \text{ breaths} \cdot \text{min}^{-1}$.
- d. Sodium bicarbonate was infused intravenously
- e. If pH still < 7.20 in spite of interventions a-d, V_T was increased by steps of $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ until $\text{pH} \geq 7.20$ without exceeding $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{PBW}$.

If $\text{pH} > 7.45$:

- a. NB was stopped if infused beyond the 48th hour
- b. RF was lowered by steps of 2.

If $P_{\text{plat,RS}} < 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ and $V_T < 6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{PBW}$:

V_T was increased by steps of $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 5 minutes up to $6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{PBW}$ as long as $P_{\text{plat,RS}} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$.

If a pneumothorax was diagnosed:

PEEP level was left to the clinician's discretion as long as the pneumothorax and/or the chest tube was present. The other study recommendations still applied.

Weaning from mechanical ventilation

Weaning was conducted in the same way in the two groups according to a predetermined strategy along the following steps.

First, once $\text{PaO}_2 / F_{\text{I}}\text{O}_2 \geq 150 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} \leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ and $F_{\text{I}}\text{O}_2 \leq 0.6$ were achieved, the NB were stopped if being infused. Sedatives were stopped after NB withdrawal.

Second, as soon as PEEP was $\leq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$, PEEP was decreased to $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ in 20 to 30 minutes. If SpO_2 was $\leq 88 \%$ for more than 5 minutes or $\text{RF} > 35 \cdot \text{min}^{-1}$, previous ventilator settings were resumed. If, with PEEP $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ and $F_{\text{I}}\text{O}_2 \leq 0.6$, RF was $> 35 \text{ breaths} \cdot \text{min}^{-1}$,

previous ventilator settings were resumed. If RF was $\leq 35 \text{ min}^{-1}$ with PEEP 5 cm H₂O and F_IO₂ < 0.6, a patient was then qualified as potentially weanable from mechanical ventilation.

Third, potentially weanable patients were weaned using the standardized protocol in pressure support ventilation (PS) as follows. F_IO₂ was set to 0.5 and PEEP to 5 cm H₂O. The objectives were to keep a RF between 26 and 35 breaths.min⁻¹ and a SpO₂ ≥ 88 %. The PS level was adjusted within the 5 and 20 cm H₂O boundary, by steps of 5 cm H₂O. If the RF < 26 breaths.min⁻¹, the PS level was set at 5 cm H₂O. If the RF was between 26 and 35 breaths.min⁻¹, the PS was set to 20 cm H₂O, and subsequently adjusted between 5 and 20 cmH₂O according to the SpO₂ and RF objectives. Patients went back to volume controlled mode or to PS 20 cm H₂O if: a) RF > 35 breaths.min⁻¹ > 5 minutes, b) SpO₂ < 88 % > 5 minutes, c) excessive use of accessory respiratory muscles, d) paradoxical abdominal motion, or e) dyspnea, agitation/altered mental status, or sweating attributable to a clinical intolerance of the withdrawal of ventilator support. The patient could be extubated when he/she tolerated PS 5 cmH₂O with PEEP 5 cmH₂O and F_IO₂ 0.5. Tolerance was defined as: SpO₂ ≥ 90 % and/or PaO₂ ≥ 60 mm Hg, V_T ≥ 4 ml.kg⁻¹PBW, RF ≤ 35 breaths.min⁻¹, absence of signs/symptoms of respiratory distress (RF > 35 breaths.min⁻¹ > 5 minutes, SpO₂ < 88 % > 5 minutes, use of accessory respiratory muscles, paradoxical abdominal motion, dyspnea, sweating, and agitation/altered mental status). The use of non-invasive ventilation in the post-extubation period and the decision to perform a tracheotomy were left to the clinician's discretion. Synchronized intermittent mandatory ventilation and biphasic positive airway pressure modes were not allowed by the protocol.

Management of sedation and neuromuscular blocker agents

Sedation was managed to a target Ramsay score¹ of 6 assessed every 6 hours (1 patient is anxious or agitated or both. 2 patient is co-operative, oriented and tranquil. 3 patient responds to command only. 4 patient exhibits a brisk response to light glabellar plat or loud auditory

stimulus. 5 patient exhibits a sluggish response to light glabellar plat or loud auditory stimulus. 6 patient exhibits no response). Sedative and analgesic drugs were those routinely used in the participating centers. When sedation was stopped, the objective was to keep a Ramsay score of 2.

The protocol strongly recommended the use of a NB during the first 48 hours using cisatracurium besilate administered intravenously with an initial 0.15 mg.kg^{-1} bolus then 0.06 to $0.12 \text{ mg.hour}^{-1}$ in continuous drip. NB could be stopped before 48 hours if the improvement criteria were met. NB could be used after the 48th hour if the therapeutic objectives had not been reached. The train-of-four ratio was not used to monitor the effects of NB. Our study was designed before the end of the *Acurasys* trial², and we did not change the use of NB in our study after its publication. Sedation was stopped after NB interruption.

Results

Characteristics at inclusion

These are given in table S2.

Prone interruption

Reasons for proning interruption were: oxygenation improvement (n=209), pressure sores (16), end-of life decision (6), $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ worsening by more than 20% for two consecutive sessions (5), systolic blood pressure $<60\text{mmHg}$ for more than 5 minutes (5), $\text{SpO}_2 < 85\%$ (3), endotracheal tube obstruction (2), cardiac arrest (2), pneumothorax (2), bladder drainage problem (2), dialysis requirement (2), abdominal reason (2), arrhythmia (2), transport to radiology department (1), hemoptysis (1), venous thrombosis (1), and unknown (4).

Seventeen patients allocated to the supine group (7.4% in this group) were crossed over the prone positioning because of refractory hypoxemia according to the protocol.

Ventilator settings and lung function during the first week

The PaO₂/F₁O₂ ratio recorded in supine position was significantly higher in the prone group than in the supine group at days 3 and 5, whereas PEEP and F₁O₂ were significantly lower (Table S3). Pplat,RS was 2 cm H₂O lower by day 3 in the prone than in the supine group. PaCO₂ and static compliance of the respiratory system were similar in both groups (Table S3).

Primary and secondary outcomes

These are given in table S4.

After adjusting for SOFA score, NB and vasopressor use at the time of inclusion, mortality remained significantly lower in the prone group according to the Cox proportional hazards regression (Table S5).

A second mortality analysis was made, taking into account the 8 patients excluded after randomization (figure 1), in order to follow the rule of analysis in “intention-to-treat”. In this analysis, mortality rates at day 28 were 32.5% supine and 16.3% prone (P<0.0001), and mortality rates at day-90 were 40.6% supine and 23.8% prone ,(P<0.001).

In 30 of the 75 patients (40%) who died in the supine group and 14 of the 38 (36.8%) who died in the prone group, an end-of life decision was made at some time after inclusion. The difference in the proportion of patients in whom such a decision was made was not statistically significant (P= 0.74).

In 21 of the 27 participating ICUs, mortality was lower in the prone group than in the supine group, in agreement with the overall result. In the remaining 6 ICUs (each with fewer than 23 patients) the mortality was not lower in the prone group as compared to the supine group. Furthermore, when the center was entered as a covariate in the Cox proportional hazards regression, no statistically significant effect of center on day 28 and day 90 mortality was found.

The number needed to treat computed from day-28 mortality was 6 (i.e. we need to treat 6 patients in prone to avoid one death).

Complications

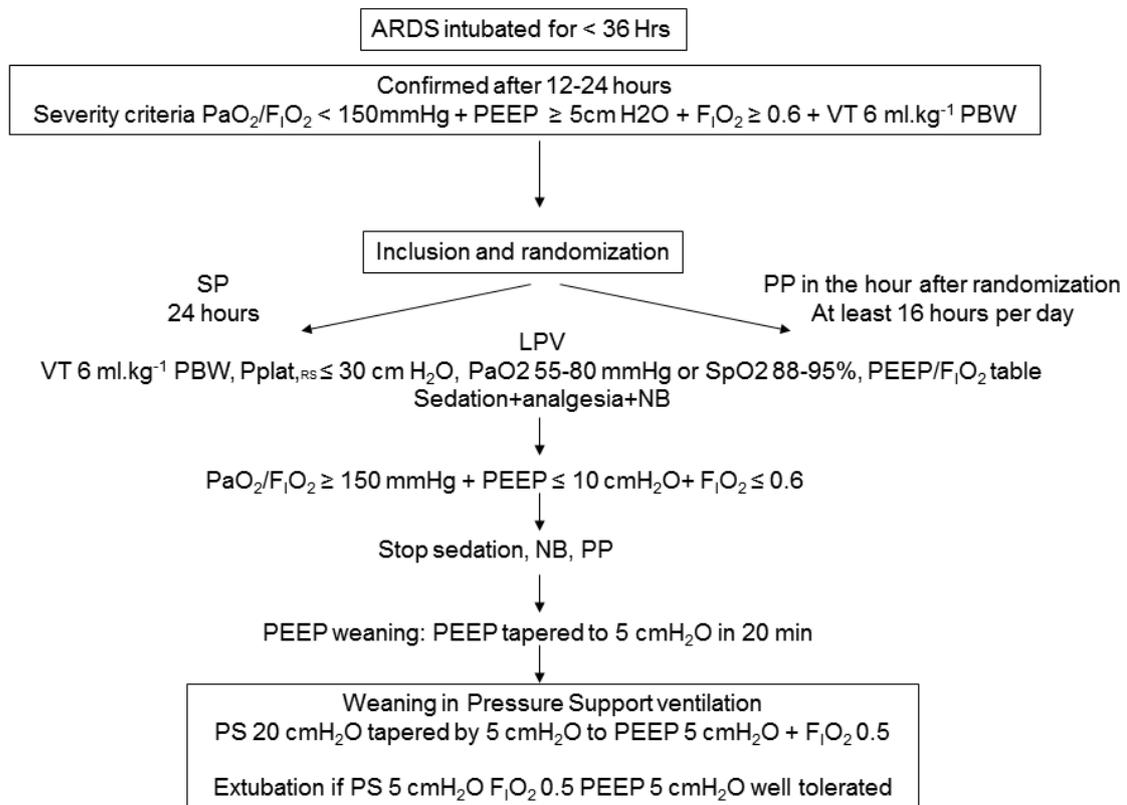
Cardiac arrests occurred significantly more frequently in the supine group than in the prone group. There were no differences between groups for other adverse effects (Table S6).

Causes of death

The causes of death in each group are shown in Table S7.

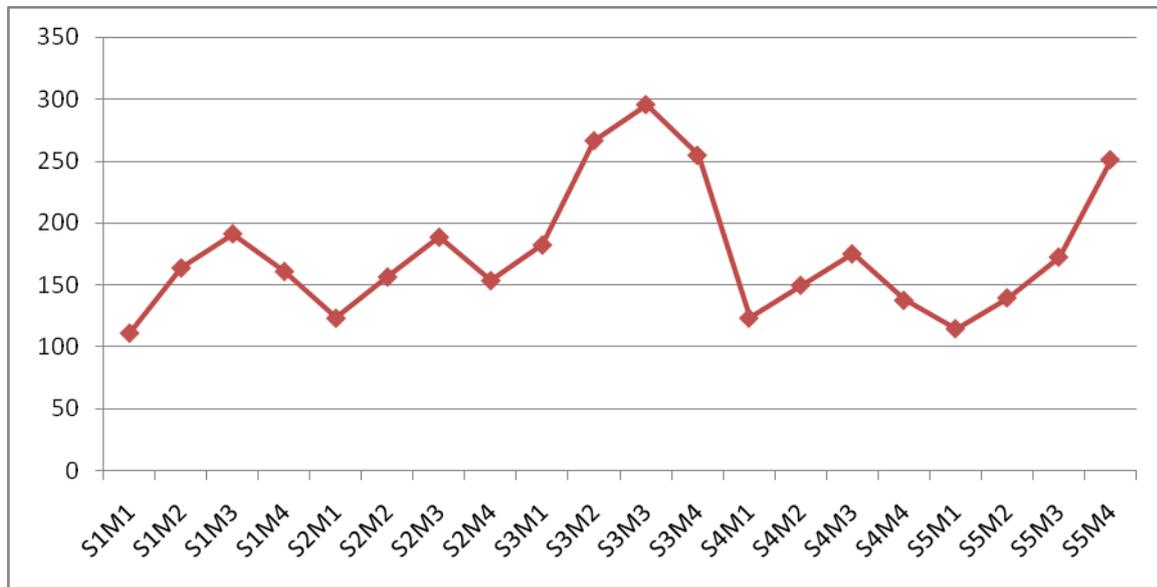
Figures

Figure S1. Study design



ARDS: acute respiratory distress syndrome. PEEP: positive end-expiratory pressure. $F_{I}O_2$: fraction of inspired oxygen. V_T : tidal volume. PBW: predicted body weight. SP: supine position. PP: prone position. LPV: lung protective ventilation. $P_{plat,RS}$: end-inspiratory plateau pressure of the respiratory system. SpO_2 : oxygen saturation by pulse oximetry. NB: neuromuscular blockers. PS: pressure support ventilation.

Figure S2. Mean values of PaO₂/F₁O₂ (mm Hg) in the Prone Position group during the first five sessions.



Number of patients per prone session	S1	S2	S3	S4	S5
	170	130	99	71	51

S1 to S5: rank of the prone sessions, M1 to M4: position of the patient and time line of the measurements: M1 supine just before proning, M2 one hour after proning, M3 end of proning just before going back to the supine position and M4 is 4 hours after supine positioning.

Tables

Table S1. Positive end-expiratory pressure (PEEP) - Fractional concentration of inspired oxygen (F_{iO_2}) table used for both groups

PEEP (cm H ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
F_{iO_2}	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0

Table S2. Characteristics at inclusion

	Supine group (n=229)	Prone group (n=237)
Age, years	60 ± 16	58 ± 16
Gender, n male (%)	152 (47.8)	166 (52.2)
Patient origin, n (%)		
Emergency room	98 (42.8)	101 (42.6)
Acute care	87 (38.0)	86 (36.3)
Home	26 (11.4)	31 (13.1)
ICU	9 (3.9)	11 (4.6)
Other	9 (3.9)	8 (3.4)
Setting, n (%)		
Medical	203 (88.6)	211 (89.0)
Elective surgery	9 (3.9)	6 (2.5)
Non-elective surgery	15 (6.6)	12 (5.1)
Trauma	2 (0.9)	8 (3.4)
McCabe, n (%)		
A	183 (79.9)	197 (83.1)
B	45 (19.7)	39 (16.5)
C	1 (0.4)	1 (0.4)
Comorbidities, n (%)		
Diabetes, n (%)	39 (17)	50 (21)
Renal failure, n (%)	12 (5)	10 (4)
Hepatic disease, n (%)	16 (7)	15 (6)
Coronaryarterydisease, n (%)	24 (11)	24 (10)
Malignancy, n (%)	30 (13)	24 (10)
COPD, n (%)	29 (13)	23 (10)
Immunodeficiency, n (%)	38 (16.6)	32 (13.5)
SAPS II	47 ± 17	45 ± 15
Sepsis ^a , n (%)	195 (85.2)	194 (82.2)
SOFA score	10.4 ± 3.4*	9.6 ± 3.2
Blood lactate (mmol/l)	2.6 ± 3.5 (n=204)	2.5 ± 3.4 (n=201)
ARDS main origin		
Pneumonia	133 (58.1)	148 (62.4)
Aspiration	41 (17.9)	45 (19.0)
Extra-pulmonary sepsis	28 (12.2)	17 (7.2)
Other	27 (11.8)	27 (11.4)
Height (cm)	168 ± 10	168 ± 9
Predicted body weight (kgs) ^b	62 ± 10	63 ± 10
Body mass index (kg.m ⁻²)	29 ± 7	28 ± 6
Co-interventions		
Vasopressors, n (%)	190 (83.0)*	172 (72.6)
Neuromuscular blockers, n (%)	186 (82.3)*	212 (91.0)
Renal replacement therapy, n (%)	39 (17.1)	27 (11.4)
Glucocorticoids, n (%)	101 (44.9)	91 (39.6)

ICU: intensive care unit. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II (range 0- 164, higher score greater severity). SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment (range 0-24, higher

score greater severity). ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

McCabe score A. No underlying disease that compromises vital prognosis, B. prognosis of life related to chronic disease less than 5 years, C. prognosis of life related to chronic disease less than 1 year.

^a according to the consensus conference criteria

^b according to the following formula: men $50+0.91(\text{cm}-152.4)$; women $45.5+0.91(\text{cm}-152.4)$

* $P < 0.05$ versus prone group

Table S3. Ventilator settings, arterial blood gases and respiratory system mechanics during the first week, recorded in the supine position in the two groups

	Day 3		Day 5		Day 7	
	SG	PG	SG	PG	SG	PG
Tidal volume (ml)	415±117 (n=201)	411±95 (n=218)	425±115 (n=188)	440±124 (n=197)	440±117 (n=156)	431±102 (n=155)
Tidal volume (ml.kg ⁻¹ PBW)	6.6±1.6 (n=201)	6.5±1.4 (n=218)	6.9±1.8 (n=188)	6.9±1.8 (n=197)	7.0±1.9 (n=156)	6.8±1.4 (n=155)
Respiratory frequency (breaths.min ⁻¹)	28±6 (n=202)	27±6 (n=218)	27±6 (n=190)	27±7 (n=201)	27±7 (n=157)	27±7 (n=160)
PEEP (cm H ₂ O)	9.3±3.3 (n=205)	8.6±2.6* (n=222)	8.9±3.5 (n=191)	8.1±3.0* (n=205)	8.5±3.5 (n=159)	8.1±3.9 (n=165)
F _I O ₂	0.58±0.18 (n=203)	0.53±0.14** (n=223)	0.58±0.19 (n=192)	0.51±0.14** (n=206)	0.56± 0.19 (n=160)	0.51±0.13 (n=168)
PaO ₂ (mm Hg)	83±25 (n=204)	86±26 (n=219)	82±21 (n=190)	84±24 (n=206)	85±27 (n=160)	84±25 (n=173)
PaO ₂ / F _I O ₂ (mm Hg)	157±64 (n=200)	172±64* (n=219)	157±68 (n=189)	179±100** (n=203)	170±80 (n=158)	173±62 (n=167)
PaCO ₂ (mm Hg)	47±14 (n=204)	45±9 (n=219)	47±13 (n=190)	45±10 (n=206)	47±13 (n=160)	44±10 (n=173)
Arterial pH	7.39±0.08 (n=204)	7.40±0.18 (n=219)	7.40±0.09 (n=190)	7.42±0.07 (n=206)	7.41±0.08 (n=160)	7.43±0.07 (n=173)
Pplat, RS (cm H ₂ O)	24±5 (n=133)	22±4* (n=135)	24±5 (n=105)	22±5* (n=91)	24±5 (n=73)	22±4** (n=71)
Cst,RS (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	36±18 (n=133)	38±17 (n=132)	35±16 (n=103)	36±18 (n=89)	35±16 (n=73)	31±17 (n=71)

SG: supine group. PG: prone group. PBW: predicted body weight. PEEP: positive end-expiratory pressure. F_IO₂: inspired oxygen fraction. PaO₂: arterial partial pressure in oxygen. PaCO₂: arterial partial pressure in carbon dioxide. Pplat,RS: End-inspiratory plateau pressure of the respiratory system. Cst,RS: static compliance of the respiratory system.

* P < 0.05

** P < 0.01 versus Supine group

Table S4. Primary and secondary outcomes according to study group

	Supine group (n=229)	Prone group (n=237)	Hazard Ratio or Odds Ratio with the prone [95% CI]	P value
Mortality				
at D28, n (% [95% CI])				
Not adjusted	75 (32.8 [26.4-38.6])	38 (16.0 [11.3-20.7])	0.39 [0.25-0.63]	0.0000256
Adjusted for SOFA score			0.42 [0.26-0.66]	0.0002
at D90, n (% [95% CI])				
Not adjusted	94 (41.0 [34.6-47.4])	56 (23.6 [18.2-29.0])	0.44 [0.29-0.67]	0.0000573
Adjusted for SOFA score			0.48 [0.32-0.72]	0.0004
Successful extubation at D90, n (% [95% CI])	145/223 (65.0 [58.7-71.3])	186/231 (80.5 [75.4-85.6])	0.45 [0.29-0.70]	0.0002
Time to successful extubation at D90 (days), (mean±SD)				
Survivors	19 ± 21	17 ± 16		0.873
Non-survivors	16 ± 11	18 ± 14		
ICU length of stay at D90 (days), (mean±SD)				
Survivors	26 ± 27	24 ± 22		0.053
Non-survivors	18 ± 15	21 ± 20		
Ventilator-free days at D28 (mean±SD)	10 ± 10	14 ± 9		0.0003
Ventilator-free days at D90 (mean±SD)	43 ± 38	57 ± 34		0.0001
Pneumothorax, n (% [95% CI])	13 (5.6 [3.9-7.5])	15 (6.3 [4.9-7.7])	0.89 [0.39-2.02]	0.8465
Non-invasive ventilation, n (% [95% CI])				

At D 28	10 (4.7 [1.9-7.5])	4 (1.8 [0.05-3.5])	0.36 [0.07-3.5]	0.1077
At D 90	3 (1.5 [0.2-3.2])	4 (1.8 [0.1-3.5])	1.22 [0.23-6.97]	1.000
Tracheotomy, n (% [95% CI])				
At D 28	12 (5.2 [2.3-8.1])	9 (3.8 [1.4-6.0])	0.71 [0.27-1.86]	0.3668
At D 90	18 (8.1 [4.5-11.7])	15 (6.4 [3.3-9.5])	0.78 [0.36-1.67]	0.5896
Number of extra-pulmonary organ dysfunction-free days up to 28 days after randomization (mean±SD)				
Cardiovascular	10 ± 8	12 ± 7		0.0279
Renal	11 ± 9	12 ± 9		0.1773
Hepatic	13 ± 9	14 ± 8		0.4637
Hematological	13 ± 9	13 ± 8		0.5493
Neurological	12 ± 9	12 ± 3		0.3796

CI: Confidence Interval. ICU: Intensive Care Unit. SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment (range 0-164, higher score greater severity).

Table S5. Cox proportional hazards regression model of mortality at day-28 and day-90

Day-28	HR		95% CI	P value
Prone position (reference : supine position)	0.466		0.310-0.699	<0.001
SOFA (per unit SOFA score) at inclusion	1.194		1.106-1.290	<0.001
NB at inclusion (reference: absence)	1.340		0.695-2.583	0.382
Vasopressors at inclusion (reference: absence)	1.217		0.573-2.587	0.609

Day-90	HR		95% CI	P value
Prone (reference : supine)	0.529		0.375-0.747	<0.001
SOFA (per unit SOFA score) at inclusion	1.138		1.066-1.215	<0.001
NB at inclusion (reference: absence)	1.283		0.734-2.243	0.382
Vasopressors at inclusion (reference: absence)	1.630		0.848-3.132	0.609

HR: Hazard ratio. CI: Confidence interval. NB: neuromuscular blockers. SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment (range 0-24, higher score greater severity)

Table S6. Adverse events according to study group

	Supine group (n=229)	Prone group (n=237)
Non-scheduled extubation, n (%)	25 (10.9)	31 (13.3)
Mainstem bronchus intubation, n (%)	5 (2.2)	6 (2.5)
Endotracheal tube obstruction, n (%)	5 (2.2)	11 (4.9)
Hemoptysis, n (%)	12 (5.2)	6 (2.5)
Cardiac arrest, n (%)	31 (13.5) *	16 (6.8)
Oxygen saturation by pulse oximetry < 85% or PaO ₂ <55 mm Hg > 5 minutes, n (%)	164 (71.6)	155 (65.4)
Heart rate < 30 beats.min ⁻¹ > 1 minute, n (%)	27 (11.8)	26 (11.0)
Systolic blood pressure<60 mmHg > 5 minutes, n (%)	48 (21.0)	35 (14.8)

* P < 0.05 versus the prone group

Table S7. Presumed causes of death in both groups assessed at day-28 (P=0.31, Pearson Chi² test)

	Supine group		Prone group	
	All patients (n=75)	Patients with end-of life decision (n=30)	All patients (n=38)	Patients with end-of life decision (n=14)
Multiple organ dysfunction, n (%)	37 (49)	13 (43)	19 (50)	9 (64)
Refractory shock n (%)	16 (21)	7 (23)	5 (13)	1 (7)
Hypoxemia n (%)	11 (15)	4 (13)	6 (16)	3 (21)
Cardiac arrest n (%)	3 (4)	0 (0)	2 (5)	1 (7)
Other n (%)	7 (9)	5 (17)	4 (10)	0 (0)
Not determined n (%)	1 (1)	1 (4)	2 (5)	0 (0)

The other causes of death were stroke (3), mesenteric ischemia (2), cerebral edema (1), gastro-intestinal bleeding (1) in the supine group and mesenteric ischemia (2), stroke (1), cerebral anoxia (1) in the prone group.

Table S8. Post-hoc analysis.Mortality at day-28 by PaO₂/F₁O₂ quartiles and groups

PaO ₂ /F ₁ O ₂	Supine group			Prone group		
	n death/total	%	p	n death/total	%	p
1 st quartile [45-87]	25/64	39.1	0.51*	15/62	24.2	0.08*
2 nd quartile [87-105]	16/57	28.1		10/59	16.9	
3 ^d quartile [105-124]	14/50	30.0		4/59	6.8	
4 th quartile [124-150]	20/58	35.1		9/57	16.0	

* Pearson Chi² test

Logistic regression analysis for death at day-28 by PaO₂/F₁O₂ quartiles and groups

	HR	95% CI			p
Quartiles PaO ₂ /F ₁ O ₂	0.87	0.71	-	1.06	0.14
Prone vs. Supine	0.39	0.25	-	0.61	< 0.00001

HR: Hazard ratio. CI: Confidence interval.

References

1. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2:656-9.
2. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-16.
3. Roche F, Aguirre H, Mancebo J. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome (ARDS): When and How? *La Presse Medicale. Quarterly Medical Review*. 2011; 40: e585-e594

Study protocol and statistical analysis plan

This supplement contains the following items:

1. Original protocol, final protocol, summary of changes
2. Original statistical analysis plan, final statistical analysis plan (no amendment was made)

PROTOCOL INITIAL VERSION

a) Informations générales précisant notamment :

– le numéro d'enregistrement de la recherche ;

– le titre complet de la recherche et, le cas échéant, le titre abrégé ainsi que le numéro de code du protocole attribué par la personne responsable mentionnée au 2^o de l'article L. 1121-1 susvisé. Toutes les modifications doivent également être numérotées et datées ;

ESSAI CONTROLE RANDOMISE MULTICENTRIQUE TESTANT L'EFFET DE LA MISE PRECOCE EN DECUBITUS VENTRAL SUR LA MORTALITE DES MALADES AVEC SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE PERSISTANT ET SEVERE. Etude PROSEVA (PRONing SEVere Ards patients)

CPP soins courants V1 le 06 juin 2007

– le nom et les coordonnées de la personne responsable mentionnée au 2^o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique et, le cas échéant, l'organisme prestataire de service chargé du suivi de la recherche, s'il s'agit d'un organisme différent ;

HOSPICES CIVILS DE LYON, 3 QUAI DES CELESTINS, 69229 LYON CEDEX 02 OU C GUERIN.

– le nom et la qualité du ou des personnes qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur le ou les lieux. En cas de recherche multicentrique, seules les coordonnées des personnes qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche doivent être indiquées, les coordonnées des autres personnes qui participent à cette recherche peuvent être indiquées en pièce jointe ou dans un document distinct ;

- BADET Michel, PH, Service de Réanimation, Centre hospitalier de Chambéry, place Docteur François Chiron, 73000 Chambéry. Téléphone : 04 79 96 61 52. Fax : 04 79 96 50 42. Mail : michel.badet@ch-chambery.fr

- BEURET Pascal, PH, Service de Réanimation, Centre Hospitalier, 28 rue de Charlieu, 42328 Roanne. Téléphone : 04 77 44 31 08. Fax : 04.77.44.31.15. Mail : pascal.beuret@ch-roanne.fr

- CADIERGUE Vincent, PH, Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier, BP119 07100 Annonay. Téléphone : 04 75 67 35 95. Fax : 04 75 67 37 35. Mail : vcardiergue@ch-annonay.fr

- FAVIER Jean Christophe, PUPH, Chef de service de Réanimation, HIA Legouest, BP 10 57998 Metz-Armées. Téléphone : 03 87 56 47 62. Fax : 03 87 56 47 69. Mail : legouest.daru@dial.oleane.com

- GAILLARD Sandrine, PH, Service de Réanimation, Hôpital Leyriat, Route de Paris 01000 Bourg en Bresse. Téléphone : 04 74 45 40 42. Fax : 04 74 45 40 48. Mail : sgaillard@ch-bourg01.fr

- GUERIN Claude, PUPH, chef de service de Réanimation Médicale, Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon. Téléphone : 04 72 07 17 62. Fax : 04 72 07 17 74. Mail : claud.guerin@chu-lyon.fr

- HOURS Sandrine, PH, Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Hôpital L.Michel, Quartier du canal, Courcouronnes, 91014 Evry cedex. Téléphone : 01 60 87 52 25. Fax : 01 60 87 52 29. Mail : sandrine.hours@ch-sud-francilien.fr

- JONQUET Olivier, PUPH, Service de Réanimation Médicale Assistance Respiratoire, Hôpital Gui de Chauviac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5. Téléphone : 04 67 33 77 36. Fax : 04 67 33 67 31. Mail : o-jonquet@chu-montpellier.fr
- LAUTRETTE Alexandre, PH, Unité de Réanimation Médicale Polyvalente, Hôpital G Montpied, 58 rue Montalembert, BP 69 63003 Clermont Ferrand Cedex 1. Téléphone : 04 73 75 14 30. Fax : 04 73 75 14 28. Mail : alautrette@chu-clermontferrand.fr
- MERCAT Alain, PUPH, Service de Réanimation Médicale et de Médecine Hyperbare, Centre Hospitalier Universitaire, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex. Téléphone : 02 41 35 38 15. Fax : 02 41 35 40 83. Mail : almercat@chu-angers.fr
- PERDRIX Jean Pierre, PH, Service de Réanimation, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite. Téléphone : 04 78 86 19 87. Fax : 0478865933. Mail : jean-pierre.perdrix@chu-lyon.fr
- ROBRIQUET Laurent, PH, Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital Roger Salengro CHRU de Lille, rue Emile Laine 59037 Lille. Téléphone : 03 20 44 64 45. Fax : 03 20 44 64 43. Mail : l-robriquet@chru-lille.fr
- ROSSELLI Sylvène, Médecin spécialisé, Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier Saint Joseph et Saint Luc, 20 quai Claude Bernard 69007 Lyon. Téléphone : 04 78 61 82 10. Fax : 04 78 61 82 24. Mail : srosselli@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr
- VENET Christophe, PH, Service de Réanimation et urgences, Hôpital Bellevue, 42055 Saint Etienne Cedex 2. Téléphone : 04 77 12 78 62. Fax : 04 77 12 75 78. Mail : christophevenet@yahoo.fr

Il s'agit d'une recherche multicentrique, les coordonnées des autres personnes qui y participent sont indiquées dans l'annexe 1.

– *les coordonnées du ou des lieux de recherches ;*

- Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 4 rue Larrey 49933 Angers Cedex.
- Centre Hospitalier d'Annecy, 1 avenue Trésum 74000 Annecy.
- Centre Hospitalier d'Annonay, rue Bon Pasteur 07100 Annonay.
- Centre Hospitalier d'Avignon, 305 rue Raoul Follereau 84000 Avignon.
- Bonn (Allemagne) + CV
- Hôpital Leyriat, Route de Paris 01000 Bourg en Bresse.
- Centre Hospitalier Universitaire de Brest, 2 avenue Foch 29200 Brest.
- Centre Hospitalier de Chalon sur Saône, 7 quai Hôpital 71100 Chalon sur Saône.
- Centre hospitalier de Chambéry place Docteur François Chiron 73000 Chambéry.
- Hôpital G Montpied, 58 rue Montalembert BP 69 63003 Clermont Ferrand Cedex 1.
- Centre Hospitalier Sud-Francilien, Hôpital L.Michel, Quartier du canal, Courcouronnes, 91014 Evry cedex.
- Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Hôpital Nord ou Sud.
- Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, 2 avenue Oscar Lambret 59000 Lille.
- Limoges cf La Roche sur Yon.
- Hôpital de la Croix Rousse, 93 grande rue Croix Rousse 69004 Lyon.

- Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc, 20 quai Claude Bernard 69007 Lyon.
- Hôpital D'Instruction des Armées Desgenettes, 108 boulevard Pinel 69003 Lyon.
- Hôpital Edouard Herriot, 5 place Arsonval 69437 Lyon CEDEX 03.
- Centre Hospitalier de Mâcon, boulevard Louis Escande 71000 Mâcon.
- Hôpital d'Instruction des Armées Legouest Metz, 27 avenue Plantières 57000 Metz.
- Hôpital Gui de Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5.
- Montpellier réa chir ?
- Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, place Professeur Robert Debré 30029 Nîmes Cedex 9.
- Orléans cf la Roche sur Yon.
- Hôpital Bichat Claude Bernard (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), 46 rue Henri Huchard 75018 Paris.
- Centre Hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite.
- Poitiers cf la Roche sur Yon.
- Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux 35000 Rennes ou 2 rue Hôtel Dieu 35000 Rennes.
- Centre Hospitalier de Roanne, 28 rue Charliou 42328 Roanne.
- Centre Hospitalier Départemental de la Roche sur Yon, Les Oudairies 85000 la Roche sur Yon.
- Hôpital Bellevue, 42055 Saint Etienne Cedex 2.
- Tours cf la Roche sur Yon.

b) Justification scientifique, description générale et objectifs de la recherche :

– *références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche ;*

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. 1967; 2:319-323.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:818-24.
3. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in european intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30:51-61.
4. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med 2000; 342:1334-49.
5. Dreyfus D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:294-323.
6. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998; 338:347-54.
7. ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342:1301-8.
8. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama 1999; 282:54-61.
9. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-Analysis of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome Trials Testing Low Tidal Volumes. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1510-1514.
10. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:473-8.

11. Beuret P, Carton MJ, Nouridine K, Kaaki M, Tramoni G, Ducreux JC. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2002; 28:564-9.
12. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure. A randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2004; 292:2379-2387.
13. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.
14. Mancebo J, Rialp G, Fernandez R, et al. Randomized multicenter trial in ARDS: supine versus prone position. *Intensive Care Med* 2003; 29:S64.
15. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233-9.
16. Gattinoni L, Vaggineli F, Carlesso E, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:2727-2733.
17. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthinos E. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25:534-544.
18. Valenza F, Guglielmi M, Mafioletti M, et al. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit Care Med* 2005; 33:361-367.
19. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.
20. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1092-1098.
21. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292:2379-87.

– *description de l'objectif principal de la recherche et, le cas échéant, des objectifs secondaires, ainsi que des objectifs de toute étude ancillaire éventuelle avec une mention précise de la nature des soins courants évalués tels que les actes, les produits autres que les médicaments, méthodes...* ;

L'OBJECTIF PRINCIPAL est de déterminer si le DV permet d'améliorer la survie à J28 des patients atteints de SDRA persistant et sévère.

LES OBJECTIFS SECONDAIRES sont la mortalité à J90 et l'incidence des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

– *déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur* ;

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

c) Conception et déroulement de la recherche :

– *description de la méthodologie de la recherche, y compris, le cas échéant, du tirage au sort et des méthodes de mise en insu* ;

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé en simple aveugle multicentrique qui compare deux stratégies de prise en charge de patients avec SDRA sévère : l'une comportant la mise en DV pendant au moins 16 heures consécutives par jour et l'autre le décubitus dorsal seul, la ventilation mécanique

étant réglée notamment avec des petits volumes courants (6 ml/kg poids prédit par la taille) et un objectif de pression de plateau de 30 cm H₂O à ne pas dépasser. Le patient est suivi quotidiennement pendant toute sa durée de séjour en réanimation. La visite est quotidienne pendant cette période. Il y aura une visite à J28 et J90 uniquement si le patient est encore en réanimation à ces dates. Si le patient sort vivant du service de réanimation avant J28 ou J90, son état décédé ou vivant à J 28 et J90 (= 28 et 90 jours après la randomisation) sera recherché par interrogatoire de la mairie de la commune de naissance ou contact avec le médecin traitant ou l'équipe médicale qui l'a pris en charge en sortie de réanimation.

Il n'y a pas d'examen spécifique au protocole.

Les patients seront randomisés de façon aléatoire selon une randomisation centralisée entre :

- **Groupe DD** : groupe en position semi-assise (décubitus dorsal + 30 à 45°)

- **Groupe DV** : groupe pour lequel des séances de DV de 16 h consécutives seront réalisées quotidiennement jusqu'à obtention des critères d'arrêt du DV.

La randomisation sera stratifiée par centre afin de permettre ultérieurement l'analyse d'un éventuel effet centre. Les règles de randomisation, notamment celles de constitution des blocs, ne seront connues que par le méthodologiste. L'allocation du groupe sera faite par centralisation via un site internet (Clinisoft).

– énoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires ;

Critère de jugement principal

- C'est le décès à J28 après randomisation évalué par la répartition en fréquence absolue et relative des décès à J28.

Critères de jugement secondaire

Il y en a deux :

- Le décès à J90 évalué par la répartition en fréquence absolue et relative des décès à J90.

- L'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) mesurée à J28 et J90 par la répartition en fréquence absolue et relative et par le taux d'incidence (nombre de premier épisode de pneumopathies acquises sous ventilateur/durée entre intubation et pneumopathie acquise à J28 ou J90 ou décès. Les critères de définition de la PAVM sont les suivants :

Signes radiologiques :

- deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie,
- En l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

Et au moins un des signes suivants :

- Hyperthermie > 38 °C sans autre cause,
- Leucopénie (<4000 GB/mm³) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm³)

Et au moins un des signes suivants (ou au moins deux des signes suivants pour le diagnostic de pneumonie possible ou clinique uniquement, cf définition de la pneumonie possible ci dessous) :

- Apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
- Toux ou dyspnée ou tachypnée
- Auscultation évocatrice
- Aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

Et selon le moyen diagnostique utilisé :

Une documentation microbiologique est fortement recommandée (cas 1, 2 ou 3)

Cas 1 : diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique protégé avec numération de micro-organismes :

- lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec seuil de $\geq 10^4$ UFC/ml, ou
- ≥ 2 % des cellules obtenues par LBA avec des inclusions bactériennes au Gram à l'examen direct (classé dans la catégorie diagnostique LBA), ou
- brosse de Wimberley avec seuil de $\geq 10^3$ UFC/ml, ou
- prélèvement distal protégé (PDP) avec seuil de $\geq 10^3$ UFC/ml

Cas 2 : diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique non protégé¹ avec numération de micro-organismes :

- bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil de 10^6 UFC/ml (ces seuils ont été validés en l'absence d'antibiothérapie antérieure)

Cas 3 : méthodes microbiologiques alternatives :

- Hémo-cultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse)
- Culture positive du liquide pleural
- Abscesses pleural ou pulmonaire avec culture positive
- Examen histologique du poumon évocateur de pneumonie
- Méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire) validées par des études de niveau de preuve élevé

Cas 4 : bactériologie des expectorations ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques

Cas 5 : aucun critère microbiologique.

Les cas 1, 2 et 3 correspondent aux pneumopathies certaines ou probables. Les cas 4 et 5

correspondent aux pneumonies possibles, ou même cliniques en l'absence de radiographie

pulmonaire

Pneumonie possible ou clinique

En l'absence de possibilité de réaliser une radiographie pulmonaire, présence d'au moins 3 signes cliniques de la sphère respiratoire :

- apparition ou aggravation d'une toux
- apparition ou aggravation d'une expectoration

¹ Aspiration trachéale non protégée chez le malade intubé

- apparition ou aggravation d'une dyspnée
- apparition ou aggravation d'un encombrement bronchique
- apparition ou aggravation des signes auscultatoires (crépitations unilatéraux, sibilants, ronchi)
- apparition d'une douleur thoracique
- augmentation de la fréquence respiratoire (tachypnée de repos > 25)

Associés à au moins 1 signe systémique :

- fièvre > 38°
- aggravation de la dépendance ou de l'état mental non expliqué par ailleurs

– description du déroulement de la recherche ;

Il ne s'agit pas d'une recherche portant sur le médicament ni sur un dispositif médical mais sur une pratique de soins courants. Une fois éligible et inclus, le patient est randomisé dans un des deux groupes. S'il est randomisé dans le groupe DV, la mise en DV doit être faite le plus rapidement possible, au maximum dans l'heure qui suit la randomisation. Une fiche d'inclusion est immédiatement faxée par le centre au coordonnateur.

1. Les séances de DV.

- La *durée* de la séance de DV sera au moins de 16 heures consécutives par jour jusqu'à obtention des critères d'arrêt du DV.

- *Technique* de DV. 3 à 4 personnes seront utilisées pour le retournement. Les points d'appui les plus saillants seront protégés avant la mise en DV par des patches de protection : genoux, front, poitrine, crêtes iliaques. Le support employé est celui habituel du centre. L'abdomen ne sera pas soulevé. La tête et le cou seront tournés alternativement à droite et à gauche à intervalles réguliers, toutes les 2 heures. En DV, les membres supérieurs seront placés le long du corps. Le corps sera positionné en position horizontale à 0 degré. Une attention particulière sera portée aux phases de retournement et notamment en ce qui concerne les points de pression cutanés et les risques de déconnexion des perfusions, circuits de respirateurs ou sondes.

- **Arrêt des séances de DV.** Le DV sera arrêté dans différentes conditions :

a. Amélioration du patient

La réalisation quotidienne des séances de DV sera interrompue lorsque le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sera ≥ 150 (≥ 20 kPa) avec une PEP ≤ 10 cm H_2O et une $\text{FiO}_2 \leq 60\%$ sur un prélèvement artériel réalisé en décubitus dorsal au moins 4 heures après la fin d'une séance de DV. Si ces critères ne sont plus obtenus ultérieurement lors des gaz du sang du matin, le DV sera repris. A partir de J28, le clinicien sera libre de son choix. Pour l'analyse de la mortalité à J90, la modélisation tiendra compte du facteur choix du clinicien après J28 comme facteur de confusion.

b. Arrêt de la séance en cours

La séance en cours peut être arrêtée, sur décision du clinicien, en raison d'une complication (extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, $\text{SpO}_2 < 85\% > 5$ minutes sous $\text{FIO}_2 100\%$, arrêt cardiaque, Fréquence Cardiaque (FC) $< 30/\text{min} > 1$ minute, Pression

Artérielle Systolique (PAS) < 60 mm Hg > 5 minutes attribuable au DV) ou de tout événement imprévu nécessitant la mise en DD du patient.

c. Non poursuite des séances ultérieures

Les séances ultérieures de DV peuvent ne pas être reconduites, en dehors d'une amélioration, en raison de :

- apparition secondaire d'un critère de non-inclusion sauf NOi et almitrine
- complication du DV sur décision du clinicien en charge du patient
- diminution de plus de 20% du PaO₂/FiO₂ sur les gaz du sang réalisés en fin de DV par rapport au gaz du sang réalisés juste avant le DV, confirmée 2 séances de suite
- décision de limitation thérapeutique posée par l'équipe en charge du patient
- décès du patient

2. Ajustement de la ventilation mécanique de l'inclusion aux critères d'arrêt du DV et de sédation

De l'inclusion au jour où les critères d'arrêt du DV ou de sédation, la ventilation sera adaptée dans les deux groupes, quelle que soit la posture, en fonction des résultats des mesures (voir infra).

L'objectif est de réunir les résultats suivants :

- Pression plateau (Pplat) mesurée par une occlusion télé-inspiratoire de 1 seconde ≤ 30 cm H₂O
- PaO₂ comprise entre 55 et 80 mm Hg (7,3 et 10,6 kPa) ou SpO₂ comprise entre 88% et 95% avec les valeurs de PaO₂ prioritaires sur les valeurs de SpO₂
- pH compris entre 7,20 et 7,45

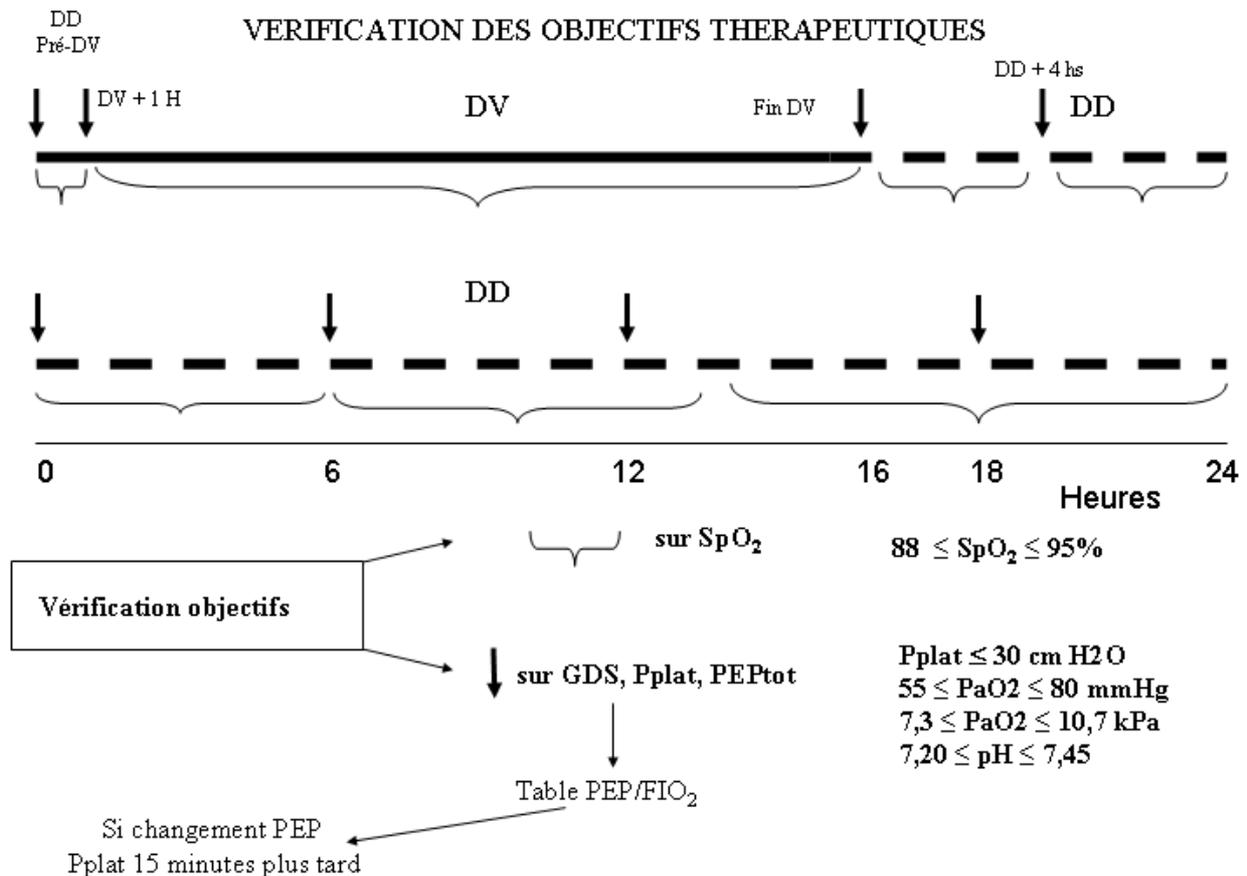
avec les réglages suivants :

- Volume courant (Vt) égal à 6 ml/kg PPT
- Pression expiratoire positive (PEP) et fraction inspirée en oxygène (FiO₂) adaptés selon l'algorithme de l'ARDSnet¹⁹ (bras PEP basse) définissant les combinaisons possibles :

FiO ₂ (%)	30	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	100
PEP (cm H ₂ O)	5	5	8	10	10	10	12	14	14	14	18	18-24

- Fréquence respiratoire (FR) adaptée pour obtenir un pH compris entre 7,20 et 7,45 sans dépasser 35 cycles par minute.

- Périodicité des mesures



- Gaz du sang artériel

- *Groupe DV* : juste avant la mise en DV (= état basal de la séance), après 1 heure de DV, en fin de séance de DV (vérification du critère de non-dégradation du rapport $PaO_2/FIO_2 > 20\%$ par rapport à avant DD), en DD au moins 4 heures après la fin de la séance de DV (décision de poursuivre le DV sur une séance qui sera réalisée au plus 4 heures plus tard).

- *Groupe DD* : 4 fois par 24 heures : 1 fois toutes les 6 heures.

- *Mesure de la PEP totale (PE_{Ptot}) et de la Pplat*

Les mesures seront réalisées de façon simultanée à celles des gaz du sang prévues plus haut :

Dans le groupe DD : 4 fois par 24 heures : 1 fois toutes les 6 heures.

Dans le groupe DV :

- En DV : 1 heure après le début de la séance de DV et en fin de séance de DV.
- En DD : avant la mise en DV et au moins 4 heures après la fin de la séance de DV

La PE_{Ptot} sera mesurée par une occlusion télé-expiratoire de 3 secondes. La Pplat sera mesurée par une occlusion télé-inspiratoire de 1 seconde, uniquement chez des patients sédatisés ne présentant aucune ventilation spontanée, après arrêt transitoire de tout débit de gaz additionnel (NO_i; notamment).

3. Situations particulières

Si PaO₂ < 55 mmHg (< 7,3 kPa) ou SpO₂ < 88%

- Gestion de la PEP et de la F_iO₂ selon l'algorithme de l'ARDSnet¹⁹ avec contrôle 15 minutes plus tard.
- Réintroduction des curares.
- NO_i à la posologie de 10 ppm réévaluée 48 heures plus tard.
- Almitrine en perfusion IV continue à la dose de 4 mcg/kg/min
- Manœuvres de recrutement non recommandées, laissées au libre choix du clinicien et consignées dans le cahier de recueil (réalisation Oui/Non).

Si PaO₂ > 80 mmHg (> 10,6 kPa) ou SpO₂ > 95%

- Arrêt des curares s'ils avaient été employés
- Arrêt du NO_i s'il avait été employé
- Arrêt de l'almitrine si elle avait été employée
- Arrêt des manœuvres de recrutement si elles avaient été employées
- Gestion de la PEP et de la F_iO₂ selon l'algorithme de l'ARDSnet¹⁹ avec contrôle 15 minutes plus tard.

Si Pplat > 30 cm H₂O

Si efforts inspiratoires visibles

Curares. Si Pplat > 30 cm H₂O après le bolus de curares : diminuer le volume courant par paliers de 1 ml/kg toutes les 5 minutes tant que Pplat > 30 cm H₂O jusqu'à 4 ml/kg de PPT au minimum. Si le pH est < 7,2, le Vt n'est pas diminué.

Si absence d'efforts inspiratoires visibles

Diminuer le volume courant par paliers de 1 ml/kg toutes les 5 minutes tant que Pplat > 30 cm H₂O jusqu'à 4 ml/kg de PPT au minimum. Si le pH est < 7,2, le Vt n'est pas diminué.

Si pH < 7,20

- Adapter la sédation et la curarisation pour obtenir une bonne adaptation entre le patient et le ventilateur mécanique
- Enlever le raccord annelé
- Augmenter la fréquence respiratoire par paliers de 2 sans dépasser 35 cycles par minute.
- Perfusion de bicarbonates
- Si le pH reste < 7,20 malgré le résultat des mesures a-d, augmenter le volume courant par palier de 1 ml/kg jusqu'à obtenir un pH ≥ 7,20 sans dépasser 8 ml/kg PPT.

Si pH > 7,45

- Arrêt des curares si présent au-delà de la 48^{ème} heure
- Diminuer la fréquence respiratoire par paliers de 2.

Si Pplat < 25 cm H₂O et Vt < 6ml/kg PPT

Augmenter le Vt par paliers de 1 ml/kg toutes les 5 minutes jusqu'à 6 ml/kg PPT au maximum tant que Pplat reste < 30 cm H₂O

Si pneumothorax

Le niveau de PEP est laissé au libre choix du clinicien tant que le pneumothorax et/ou le drain thoracique est présent, les autres recommandations de l'étude devant s'appliquer.

4. Adaptation de la ventilation mécanique à partir des critères d'arrêt du DV et de la sédation

Les critères d'arrêt de DV et d'arrêt de la sédation-curarisation (dans les deux groupes) sont **PaO₂/FiO₂ ≥ 150 (≥ 20 kPa) et PEP ≤ 10 cm H₂O et FiO₂ ≤ 60%**. Lorsque ces critères sont atteints, les étapes suivantes sont réalisées :

- a) arrêt de la curarisation dans les deux groupes à partir de la 48^{ème} heure au plus tard.
- b) arrêt de la sédation après arrêt de la curarisation si, dans les deux groupes, les critères ci-dessus sont atteints : **PaO₂/FiO₂ ≥ 150 (≥ 20 kPa) et PEP ≤ 10 cm H₂O et FiO₂ ≤ 60%**. Dans le groupe DV, ces critères sont évalués 4 heures après le retour en DD.
- c) sevrabilité de la PEP. Dès que la PEP est ≤ 10 cm H₂O, la sevrabilité de la PEP est testée aboutissant à la définition de la sevrabilité potentielle.
- d) sevrage de la ventilation mécanique. Il concerne les malades potentiellement sevrables.

Les modes ventilatoires « Ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) » et « BIPAP Dräger » ne sont pas autorisés par le protocole.

5. Sevrage de la ventilation mécanique

a. Test de sevrabilité de la PEP

La sevrabilité de la PEP sera testée en diminuant la PEP jusqu'à 5 cm H₂O en 20 à 30 minutes.

- Si SpO₂ < 88% plus de 5 minutes ou fréquence respiratoire (FR) > 35/min, retour aux réglages pré-test.
- Si avec PEP = 5 cm H₂O et FiO₂ ≤ 60%, FR reste > 35, remise en VAC avec réglages pré-test.
- Si FR ≤ 35/min avec PEP = 5 et FiO₂ < 60%, le patient est déclaré potentiellement sevrable.

b. Ventilation des patients potentiellement sevrables

Le ventilateur est réglé avec FiO₂ = 50% et PEP = 5 cm H₂O. Les objectifs sont FR entre 26/min et 35/min, SpO₂ ≥ 88%. Le niveau d'aide inspiratoire (AI) est adapté pour atteindre les objectifs selon 4 paliers : 5, 10, 15 ou 20 cm H₂O. Si FR ≤ 25, on fixe l'AI à 5. Si FR entre 26 et 35, on place l'AI à 20 puis on l'ajuste entre 5 et 20 selon les objectifs de SpO₂ et de FR. Le malade est remis en VAC ou ventilé en AI 20 si : a) FR > 35 > 5 minutes, b) SpO₂ < 88% > 5 minutes, c) mise en jeu excessive des muscles respiratoires accessoires, d) respiration abdominale paradoxale, e) sueurs.

Si l'AI 5 + PEP 5 + FiO₂ 50% est tolérée pendant 2 heures c'est-à-dire : SpO₂ ≥ 90% et/ou PaO₂ ≥ 60 mm Hg (> 8 kPa), VT ≥ 4 ml/kg PPT, FR ≤ 35, absence de signes de détresse respiratoire (FR > 35 > 5 minutes, SpO₂ < 88% > 5 minutes, mise en jeu excessive des muscles respiratoires accessoires, respiration abdominale paradoxale, sueurs), le patient est EXTUBE.

La VNI post-extubation et l'indication de trachéotomie sont laissés au libre choix du clinicien.

6. Gestion de la sédation et de la curarisation

a. Sédation. Tant que la sédation est utilisée, elle est surveillée par le score de Ramsay toutes les 6 heures. L'objectif est un score de Ramsay à 6. Les drogues utilisées sont celles qui sont habituellement dans le centre. Dès que les critères d'amélioration sont obtenus ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 150 \text{ mm Hg}$ ($> 20 \text{ kPa}$) et $\text{PEP} \leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $\text{FiO}_2 \leq 60\%$), la sédation est stoppée. Quand la sédation est stoppée, l'objectif est un score de Ramsay à 2.

b. Curarisation. Le protocole prévoit une curarisation systématique, au maximum pendant les 48 premières heures, par cisatracurium besilate (NIMBEX[®]). Bolus initial de 0,15 mg/kg puis perfusion continue de 0,6 à 0,12 mg/heure. La curarisation peut être stoppée avant 48 heures si les critères d'amélioration sont présents qui conduisent à arrêter la sédation. La curarisation peut être utilisée après la 48^{ème} heure si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

7. DV dans le groupe DD

La mise en DV n'est pas autorisée dans le groupe DD sauf en sauvetage dans la situation définie par les critères suivants [$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ ($< 7,3 \text{ kPa}$) sous $\text{F}_i\text{O}_2 100\%$, PEP maximale possible d'après table $\text{FiO}_2\text{-PEP}$ ($= 24 \text{ cm H}_2\text{O}$), $\text{NO}_i 10 \text{ ppm}$, manœuvres de recrutement, almitrine] et si le clinicien pense que le malade a une chance raisonnable de survivre. Les gaz du sang sont contrôlés après 4 heures de DV. Si, à ce contrôle, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$ ($\geq 8 \text{ kPa}$), le malade est laissé en DV pour 4 autres heures puis remis en DD. Si au premier contrôle en DV, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ($< 8 \text{ kPa}$) (non répondeur), le patient est remis en DD.

8. Limitation thérapeutique

Si une limitation thérapeutique est envisagée par les médecins en charge du patient, l'inclusion dans le protocole ne modifiera pas les pratiques habituelles du service.

– mention de la durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche ;

La durée de participation de chaque patient est de 90 jours. La durée de d'inclusion est estimée à 3 ans. La durée totale de l'étude est donc de 3 ans + 90 jours.

Chronologie

- inclusion du patient dans les 60 heures qui suivent l'intubation pour SDRA
- suivi quotidien pendant le séjour en réanimation.
- Si le patient sort vivant du service de réanimation avant J28 ou J90, son état décédé ou vivant à J 28 et J90 (= 28 et 90 jours après la randomisation) sera recherché par interrogatoire de la mairie de la commune de naissance ou contact avec le médecin traitant ou l'équipe médicale qui l'a pris en charge en sortie de réanimation.

– description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :

- a) de la participation d'une personne à la recherche,

La participation d'une personne à la recherche s'arrêtera dans les circonstances suivantes :

- la personne a atteint J90 après inclusion.
- un critère d'exclusion apparaît secondairement, après inclusion.
- une décision de limitation thérapeutique est posée par l'équipe en charge du patient
- décès du patient
- retrait du consentement

b) d'une partie ou de la totalité de la recherche.

- Défini par les résultats de l'analyse intermédiaire qui conduira à arrêter l'étude si la différence de survie à J28 du groupe en DV est différente de celle du groupe en DD de 25% au moins en valeur absolue (tableau 2). Si à cette analyse intermédiaire la valeur absolue de la différence est < 25%, l'étude est poursuivie.
- Sur décision de la DGS

– modalités et calendrier de recueil pour ces données ;

Les données relatives à chaque patient seront recueillies à l'aide d'un cahier d'observation (Annexe 2). Ces données seront saisies dans ces cahiers par les personnes participant à cette recherche quotidiennement pour les suivis journaliers jusqu'à ce que le patient soit sorti du service de réanimation. Les données ultérieures seront saisies dans les cahiers d'observation après les visites de suivi (J90).

– modalités de suivi de ces personnes ;

Les patients seront suivis quotidiennement, dans le cadre normal de leur prise en charge dans le service de réanimation. Une fois sortis du service, l'état de santé des patients sera recherché par interrogatoire de la mairie de la commune de naissance ou contact avec le médecin traitant ou l'équipe médicale qui l'a pris en charge en sortie de réanimation.

– identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source ;

Caractéristiques de la population lors de l'inclusion

- Commune de naissance (avec regroupements nécessaires)
- Code postal de naissance (avec regroupements nécessaires)
- Sexe
- Origine du patient
- Contexte d'admission
- Score de Mac Cabe
- Immunodépression
- Défaillances d'organes selon Fagon et SOFA.
- Pour chaque cause du SDRA qui peuvent être multiple pour un même patient
 - Inhalation
 - Pneumopathie
 - Pancréatite aiguë
 - Traumatisme
 - Choc septique à point de départ extra pulmonaire
 - Transfusion massive
 - Post opératoire
 - Post traumatique
 - Autre.
- Réglages du ventilateur
- Ventilation non invasive en réanimation avant inclusion.
- Age à la randomisation.
- Durée entre entrée à l'hôpital et randomisation (jours).
- Durée entre entrée à l'hôpital et entrée en réanimation (jours).

- Durée entre entrée en réanimation et randomisation (heures).
- Durée entre entrée en réanimation et intubation
- Taille
- Poids observé
- PPT
- IGS II 24 heures après l'admission en réanimation
- IGS II à l'inclusion
- Nombre de quadrants pulmonaires atteints sur la radiographie pulmonaire de face
- Gaz du sang artériel : pH, pCO₂, pO₂, bicarbonates
- Pplat : pression de plateau.
- PE_{Ptot} : PEP totale.

Evolution journalière de la population incluse

1. De l'inclusion à J7 ou aux critères d'arrêt du DV et de sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO₂ ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie, SpO₂ < 88% > 5 min sous FIO₂ 100%, PaO₂ < 55 mm Hg (< 7,3 kPa), FC < 30 > 1 min, autre complication.
- Perfusion de bicarbonates
- DV pour un patient du groupe DD ou arrêt de DV pour un patient du groupe DD.
- Réglages du ventilateur (fréquence, volume courant, PEP,)
- PE_{Pi}, PE_{Ptot} et Pplat
- Gaz du sang artériel
- Durée de la séance de DV

2. A partir de J7 ou des critères d'arrêt du DV et de la sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Ventilation non invasive
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse

- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO₂ ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie.
- FiO₂
- Gaz du sang artériel : pH, pCO₂, pO₂, bicarbonates
- Durée de la séance de DV de la veille

Evolution journalière par bras de randomisation

1. De l'inclusion aux critères d'arrêt du DV et de sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO₂ ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie, SpO₂ < 88% > 5 min sous F_IO₂ 100%, PaO₂ < 55 mm Hg (< 7,3 kPa), FC < 30 > 1 min, autre complication.
- Perfusion de bicarbonates
- DV pour un patient du groupe DD ou arrêt de DV pour un patient du groupe DD.
- Réglages du ventilateur (fréquence, volume courant, PEP,)
- PEPi, PEptot et Pplat
- Gaz du sang artériel
- Durée de la séance de DV

2. A partir des critères d'arrêt du DV et de la sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Ventilation non invasive
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO₂ ou d'oxygénation

- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie.
- FiO₂
- Gaz du sang artériel : pH, pCO₂, pO₂, bicarbonates

Durée de la séance de DV de la veille

d) Sélection et exclusion des personnes de la recherche :

– critères d'inclusion des personnes ;

1. Patients adultes de 18 ans ou plus, des deux sexes
2. Intubation trachéale depuis moins de 36 heures pour SDRA
3. Présentant un SDRA
 - a. Début aigu
 - b. PaO₂/FiO₂ ≤ 200 (≤ 26,7 kPa)
 - c. Infiltrats pulmonaires bilatéraux sur la radio pulmonaire de face
 - d. Pression artérielle pulmonaire d'occlusion < 18 mm Hg, si mesurée, ou absence d'argument clinique ou échographique pour une élévation de la pression de l'oreillette gauche
4. Persistant depuis 12-24 heures
5. ET ayant des critères de sévérité : PaO₂/FiO₂ < 150 mm Hg (< 20 kPa) sous FiO₂ ≥ 0,6, PEP ≥ 5 cm H₂O et Vt égal à 6 ml/kg PPT.
6. Notice d'information (Annexe 3) donnée à la personne de confiance si préalablement désignée, conjoint, membre de la famille ou personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables (articles L1111-6 et L1122-2 du code de la santé publique)

– critères de non-inclusion des personnes ;

Contre indication au DV

- a. Hypertension intracrânienne > 30 mm Hg ou pression de perfusion cérébrale < 60 mm Hg
 - b. Hémoptysie massive nécessitant un geste chirurgical ou de radiologie interventionnelle
 - c. Chirurgie trachéale ou sternotomie datant de moins de 15 jours
 - d. Trauma facial ou chirurgie faciale datant de moins de 15 jours
 - e. Thrombophlébite étendue traitée depuis moins de 2 jours
 - f. Stimulateur cardiaque implantable mis en place depuis moins de 2 jours
 - g. Fractures instables de la colonne vertébrale, d'un fémur, du bassin
 - h. Pression artérielle systolique inférieure à 70 mm Hg malgré un support inotrope
 - i. Femmes enceintes
 - j. Drain thoracique antérieur unique avec bullage persistant
2. Exclusion pour raison respiratoire
 - a. Nécessité d'utiliser du monoxyde d'azote inhalé (NOi) ou de l'almitrine
 - b. Circulation extracorporelle dans un but d'oxygénation et/ou d'épuration de CO₂
 3. Critères d'exclusion liés au contexte clinique
 - b. Transplantation pulmonaire
 - c. Brûlures de plus de 20% de la surface corporelle
 - d. Insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie ou une ventilation non invasive au long cours
 - e. Pathologie chronique avant inclusion dont le pronostic est estimé à moins d'un an de survie

- f. Ventilation non invasive mise en place avant inclusion pendant plus de 24 heures
4. Autres critères d'exclusion
- a. Limitation thérapeutique posée avant inclusion
 - b. Inclusion dans un autre protocole de recherche testant une intervention et ayant la mortalité comme critère de jugement principal dans les 30 jours précédents
 - c. Inclusion préalable dans le même protocole
 - d. DV avant inclusion
 - e. personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-7 (femmes enceintes, personnes privées de liberté, mineures), personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale (L. 1121-8) et L. 1122-1-2 (situations d'urgence) du code de la santé publique
 - f. Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale.

e) Modalités de recrutement et d'information des personnes concernées ;

Les personnes concernées seront recrutées dans les services de réanimation participant à cette recherche. L'information sera donnée aux proches des personnes concernées par les personnes participant à la recherche ainsi que grâce à une notice d'information (Annexe 3).

g) Droit d'accès aux données et documents source ;

Les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, seront mis, par l'investigateur, à la disposition des personnes mandatées par le Promoteur ou l'autorité compétente ayant une possibilité d'accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

h) Contrôle et assurance de la qualité ;

Le monitoring de l'essai sera assuré par un comité de pilotage composé de l'investigateur principal, d'un représentant du promoteur, des méthodologistes, de l'attaché de recherche clinique et de représentant des centres volontaires pour participer à la surveillance. Ce comité se réunira tous les mois, fera le point des inclusions, et diffusera à l'ensemble des investigateurs un compte-rendu de réunion. Il transmettra le résultat des analyses intermédiaires au promoteur qui se chargera de la transmission aux autorités compétentes.

Contrôle de qualité des données

Lors de l'inclusion du patient, puis lors du suivi du patient, les données relatives à l'étude sont recueillies sur les bordereaux correspondants du cahier de recueil des données. Un contrôle de qualité des données sera effectué selon les recommandations en vigueur (BPCE). Il est prévu une saisie des données avec sauvegarde régulière. Les données discordantes seront vérifiées sur les dossiers papiers et, si besoin, par retour au dossier médical. Après un premier tri à plat, les données aberrantes seront également vérifiées par retour au dossier médical.

Toute donnée manquante dans le cahier de recueil d'informations sera systématiquement recherchée par retour au dossier médical.

Suivi de l'étude

Le suivi de l'étude sera assuré par l'Investigateur coordonnateur. Il sera en charge de :

- La logistique et la surveillance de l'étude ;
- L'établissement des rapports concernant l'état d'avancement

- La vérification de la mise à jour du cahier d'observation : demande d'informations complémentaires, corrections
- La transmission des EIG au promoteur

Monitoring des centres investigateurs

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, l'application des procédures prévues par le protocole de l'étude, sera vérifiée par l'ARC de la promotion au cours de ses visites périodiques du centre d'investigation (mise en place de l'essai, en cours d'essai selon le rythme des inclusions et en fin d'essai).

Ces visites ont pour objet :

- de contrôler le respect du protocole
- de vérifier les consentements éclairés
- de vérifier la notification des EIG
- d'assurer le contrôle qualité en confrontant les données du cahier d'observation avec les données sources du centre

Audit et inspection

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de l'essai.

i) Mise en place d'un comité de surveillance indépendant (motifs de sa constitution ou non) ;

Un comité indépendant sera élaboré pour décider de l'arrêt éventuel de l'essai en fonction du résultat, analyser les effets indésirables et statuer sur le diagnostic des PAVM. Ce comité sera dirigé par le Pr Rick Albert Department of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado.

j) Evaluation éthique des modalités particulières de surveillance prévues par le protocole ;

Les modalités particulières de surveillance prévues par le protocole seront évaluées par le CPP de Lyon.

L'étude sera conduite conformément au protocole, aux lignes directives des Bonnes Pratiques Cliniques françaises et européenne, la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Edimbourg 2000-Tokyo 2004) ainsi qu'aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice.

Conformément aux dispositions de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 du Code de la Santé Publique :

Le protocole sera soumis à l'avis valant autorisation d'un CPP de l'inter-région Sud-Est et à l'autorisation de l'autorité compétente.

Préalablement à l'inclusion, les proches des participants, recevront une information complète sur l'étude et une notice écrite d'information.

L'information sera délivrée et l'autorisation sera donnée par la personne de confiance, à défaut de celle-ci, par la famille, ou à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables.

Les bordereaux des cahiers d'observation ne porteront que les initiales du patient (trois premières lettres du nom et deux premières lettres du prénom) et un numéro d'anonymat. Les données seront informatisées et traitées de façon anonyme et confidentielle sur un système sécurisé. Conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée

par la loi 2004-801 du 6 août 2004) une déclaration du fichier informatisé sera faite à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Cette déclaration sera faite par le Promoteur.

Les amendements au protocole ne seront applicables qu'après accord entre l'investigateur et le promoteur. Toute modification substantielle est de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelques autres points que ce soit ne pourra être considéré comme valable qu'après avoir reçu un avis favorable du CPP ayant approuvé le protocole.

k) Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche ;

Les données brutes sont saisies sur un cahier d'observation puis dans une base de données et analysées par des logiciels standard. La base sera située au sein du service de réanimation médicale et d'assistance respiratoire de l'hôpital de la Croix Rousse.

Les documents et les données relatives à la recherche seront conservés pendant toute la durée de l'étude dans le service investigateur, puis archivés pendant une durée minimum de 15 ans après la fin de l'étude.

3. Le résumé du protocole ;

Le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) est défini par l'apparition aiguë d'une hypoxie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 , associée à des infiltrats radiologiques bilatéraux en l'absence d'élévation de la pression de l'oreillette gauche. La mortalité hospitalière reste élevée entre 40 et 60%. Le SDRA associe un œdème pulmonaire de perméabilité, des dommages tissulaires pulmonaires, une altération des propriétés du surfactant et une inflammation pulmonaire aiguë. Les échanges gazeux sont profondément perturbés conduisant à la nécessité d'une ventilation mécanique invasive qui est le traitement de première ligne. Toutefois, la ventilation mécanique peut induire une agression pulmonaire spécifique et supplémentaire. Celle-ci est le résultat de deux types de contraintes imposées aux alvéoles. La première, et la mieux documentée, est une surdistension des zones saines par utilisation de volumes courants trop élevés. Un essai randomisé contrôlé nord-américain a montré une diminution de mortalité de 22% lorsque le volume courant (V_t) est de 6 ml/kg par rapport à un V_t de 12 ml/kg de poids prédit par la taille. L'effet délétère des grands volumes courants passe probablement par une aggravation de l'inflammation pulmonaire. La ventilation mécanique actuelle doit être réglée pour protéger le poumon de la ventilation mécanique elle-même. L'autre contrainte, moins clairement établie, est le processus d'ouverture – fermeture répétée des unités respiratoires terminales à bas volumes pulmonaires (atelectrauma). Beaucoup de données expérimentales suggèrent que le décubitus ventral (DV) est susceptible de protéger le poumon en homogénéisant la distribution des contraintes imposées au poumon. Le DV pourrait ainsi augmenter le volume pulmonaire aéré à moindre coût pressionnel, sans induire de surdistension, et également minimiser l'atelectrauma. Le DV est utilisé dans le SDRA car il améliore significativement les échanges gazeux chez 60 à 70% des patients. Trois essais randomisés contrôlés multicentriques n'ont néanmoins pas montré de réduction de mortalité associée à son utilisation dans trois situations cliniques : 1) agression pulmonaire aiguë, 2) insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant, 3) SDRA. Une analyse *a posteriori* d'un de ces 3 essais suggère cependant un effet du DV chez les patients les plus hypoxémiques au moment de la randomisation. Ces trois essais ont des limites qui peuvent expliquer l'absence de signification statistique des résultats : manque de puissance, hétérogénéité des patients, durée de décubitus ventral variable ou insuffisante, réglages du respirateur pas strictement en adéquation avec les recommandations actuelles de protection pulmonaire. Un seul essai a concerné spécifiquement le SDRA. La mortalité était 25% plus faible dans le groupe DV mais compte tenu d'un manque de puissance cette différence n'est pas

significative. La question de la capacité du DV à diminuer la mortalité dans le SDRA est donc actuellement non résolue. L'étude projetée est un essai multicentrique prospectif randomisé contrôlé en simple aveugle destiné à tester l'effet du DV sur la mortalité chez les patients en SDRA sévère ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ avec $\text{F}_1\text{O}_2 \geq 60\%$ et pression expiratoire positive ≥ 5 cm H_2O) recevant une ventilation mécanique protectrice, notamment volume courant de 6 ml/kg. Les patients sont randomisés en deux groupes parallèles : un groupe DV où le DV est administré par séances quotidiennes d'au moins 16 heures consécutives et un groupe DD où les patients sont laissés en position semi-assise sur le dos à 30-45°. Le critère de jugement principal est la mortalité à J28. Les critères de jugement secondaires sont la mortalité à J90, l'incidence des pneumopathies nosocomiales. L'hypothèse principale est que le DV peut réduire la mortalité de 60% à 45%. En hypothèse unilatérale, aux seuils α de 5% et $1-\beta$ de 90%, le nombre de sujets à inclure est de 230 patients par groupe.

PROTOCOL FINAL VERSION

ESSAI CONTROLE RANDOMISE MULTICENTRIQUE TESTANT L'EFFET DE LA MISE PRECOCE EN DECUBITUS VENTRAL SUR LA MORTALITE DES MALADES AVEC SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE PERSISTANT ET SEVERE. Etude PROSEVA (PROning SEVere Ards patients)

RESUME DU PROTOCOLE

Le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) est défini par l'apparition aiguë d'une hypoxie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$), associée à des infiltrats radiologiques bilatéraux en l'absence d'élévation de la pression de l'oreillette gauche. La mortalité hospitalière reste élevée entre 40 et 60%. Le SDRA associe un œdème pulmonaire de perméabilité, des dommages tissulaires pulmonaires, une altération des propriétés du surfactant et une inflammation pulmonaire aiguë. Les échanges gazeux sont profondément perturbés conduisant à la nécessité d'une ventilation mécanique invasive qui est le traitement de première ligne. Toutefois, la ventilation mécanique peut induire une agression pulmonaire spécifique et supplémentaire. Celle-ci est le résultat de deux types de contraintes imposées aux alvéoles. La première, et la mieux documentée, est une surdistension des zones saines par utilisation de volumes courants trop élevés. Un essai randomisé contrôlé nord-américain a montré une diminution de mortalité de 22% lorsque le volume courant (V_t) est de 6 ml/kg par rapport à un V_t de 12 ml/kg de poids prédit par la taille. L'effet délétère des grands volumes courants passe probablement par une aggravation de l'inflammation pulmonaire. La ventilation mécanique actuelle doit être réglée pour protéger le poumon de la ventilation mécanique elle-même. L'autre contrainte, moins clairement établie, est le processus d'ouverture – fermeture répétée des unités respiratoires terminales à bas volumes pulmonaires (atelectrauma). Beaucoup de données expérimentales suggèrent que le décubitus ventral (DV) est susceptible de protéger le poumon en homogénéisant la distribution des contraintes imposées au poumon. Le DV pourrait ainsi augmenter le volume pulmonaire aéré à moindre coût pressionnel, sans induire de surdistension, et également minimiser l'atelectrauma. Le DV est utilisé dans le SDRA car il améliore significativement les échanges gazeux chez 60 à 70% des patients. Trois essais randomisés contrôlés multicentriques n'ont néanmoins pas montré de réduction de mortalité associée à son utilisation dans trois situations cliniques : 1) agression pulmonaire aiguë, 2) insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant,

3) SDRA. Une analyse *a posteriori* d'un de ces 3 essais suggère cependant un effet du DV chez les patients les plus hypoxémiques au moment de la randomisation. Ces trois essais ont des limites qui peuvent expliquer l'absence de signification statistique des résultats : manque de puissance, hétérogénéité des patients, durée de décubitus ventral variable ou insuffisante, réglages du respirateur pas strictement en adéquation avec les recommandations actuelles de protection pulmonaire. Un seul essai a concerné spécifiquement le SDRA. La mortalité était 25% plus faible dans le groupe DV mais compte tenu d'un manque de puissance cette différence n'est pas significative. La question de la capacité du DV à diminuer la mortalité dans le SDRA est donc actuellement non résolue. L'étude projetée est un essai multicentrique prospectif randomisé contrôlé en simple aveugle destiné à tester l'effet du DV sur la mortalité chez les patients en SDRA sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ avec $\text{FiO}_2 \geq 60\%$ et pression expiratoire positive ≥ 5 cm H_2O) recevant une ventilation mécanique protectrice, notamment volume courant de 6 ml/kg. Les patients sont randomisés en deux groupes parallèles : un groupe DV où le DV est administré par séances quotidiennes d'au moins 16 heures consécutives et un groupe DD où les patients sont laissés en position semi-assise sur le dos à 30-45°. Le critère de jugement principal est la mortalité à J28. Les critères de jugement secondaires sont la mortalité à J90, l'incidence des pneumopathies nosocomiales. L'hypothèse principale est que le DV peut réduire la mortalité de 60% à 45%. En hypothèse unilatérale, aux seuils α de 5% et $1-\beta$ de 90%, le nombre de sujets à inclure est de 230 patients par groupe.

I. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE, DESCRIPTION GENERALE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.

Le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) décrit en 1967¹ est défini depuis 1994² comme l'apparition aiguë d'une hypoxie sévère avec un rapport entre la PaO_2 du patient et la fraction inspirée d'oxygène appliquée (FiO_2) inférieur à 200 associé à des infiltrats radiologiques bilatéraux en l'absence d'élévation de la pression de l'oreillette gauche. La mortalité hospitalière reste élevée : 57,9% dans une étude épidémiologique récente³. La physiopathologie du SDRA associe un œdème pulmonaire de perméabilité, des dommages tissulaires pulmonaires, une

modification des propriétés du surfactant et une inflammation pulmonaire aiguë qui conduisent à une altération de la mécanique respiratoire ⁴. Les échanges gazeux sont profondément perturbés avec une hypoxémie sévère conduisant à la nécessité d'une ventilation mécanique invasive. Celle-ci peut majorer par elle-même les lésions pulmonaires liées au SDRA ⁵. Les 10 dernières années ont permis de reconnaître le rôle délétère de la ventilation mécanique conceptualisé sous le terme de « Ventilator-Associated-Lung-Injury » (VALI) et de recommander des stratégies ventilatoires qui limitent la distension alvéolaire. Une ventilation « protectrice » associant un volume courant bas, une pression expiratoire positive réglée au dessus du point d'inflexion inférieur de la courbe pression-volume statique et des pressions d'insufflation modérées permet de diminuer la mortalité de façon significative ⁶. Surtout, un large essai randomisé contrôlé nord-américain montre une diminution de mortalité de 22% lorsque le volume courant délivré est de 6 ml/kg PPT par rapport à un volume courant de 12 ml/kg PPT ⁷. Les mécanismes du VALI ne sont pas encore parfaitement élucidés mais le rôle d'une inflammation pulmonaire a été suggéré et la production des cytokines évaluée à plusieurs reprises expérimentalement. Les résultats de ces études sont cependant parfois discordants. Quelques études humaines ont été conduites. Les concentrations de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et le lavage broncho-alvéolaire sont plus faibles dans le groupe de patients soumis à une ventilation protectrice par rapport à un groupe de contrôle ⁸. Dans une étude ancillaire de l'essai nord-américain déjà cité, les concentrations d'interleukines 6 et 8, marqueurs de l'inflammation pulmonaire, sont plus basses dans le groupe avec petit volume courant et il existe une association entre celles-ci et la morbi-mortalité.

Par ailleurs, le de-recrutement alvéolaire caractérisant le SDRA est accentuée par l'usage des petits volumes courants. Pour minimiser ce phénomène, d'autres réglages du ventilateur doivent être appliqués. Mais plus que le volume courant, ce qui compte est de tenter de maintenir la pression de plateau télé-inspiratoire, reflet de la distension alvéolaire, en dessous de 30-32 cm H₂O⁹. Au total, la ventilation mécanique est le traitement de première ligne dans les SDRA avec un objectif principal qui est de protéger le poumon de l'agression représentée par la ventilation mécanique elle-même et un objectif secondaire qui est l'oxygénation. L'optimisation du recrutement alvéolaire est en cours d'évaluation.

Le décubitus ventral (DV) permet, chez 60 à 70% des patients avec SDRA, d'améliorer l'oxygénation ¹⁰ et de diminuer l'incidence des pneumopathies nosocomiales chez les patients comateux ¹¹ et chez les patients avec hypoxémie aiguë ¹². Mais il n'a pu être montré de réduction significative de mortalité associée à son utilisation chez les patients hypoxémiques dans les trois essais randomisés contrôlés terminés à ce jour et publiés ¹²⁻¹⁴ (tableau 1).

	Gattinoni et al. ¹³ N Eng J Med 2001	Guérin et al. ¹² JAMA 2004	Mancebo et al. ¹⁵ AJRCCM 2006
Patients ciblés	Acute lung injury	IRA hypoxémiante	SDRA
Hypothèses initiales	↓ mortalité J10 de 40 à	↓ mortalité J28 de 40 à	↓ mortalité en réanimation de

	30%	30%	50 à 30%
Nombre de patients inclus (DD/DV)	152/152	378/413	60/76
Patients avec SDRA (%) (DD/DV)	93,3/94,7	28/33,9	100/100
Durée de DV réalisée (heures par jour)	7	8	17
Mortalité observée (DD/DV)	J10 25 % / 21,1%	J28 31,5 % / 32,4 %	Sortie réanimation 58 % / 43 %

Tableau 1. Les 3 essais randomisés contrôlés ayant testé l'effet du DV sur la mortalité

Nous avons conduit à ce jour l'étude la plus large en terme d'effectif de malades inclus¹² et portant sur une population de malades hypoxémiques à la suite d'étiologies variées. Cette approche avait l'inconvénient de l'hétérogénéité mais l'avantage de répondre à une question pragmatique : le DV permet-il de réduire la mortalité des malades avec insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante, « tout venant », admis en réanimation ? Cette étude avait été financée grâce à deux PHRC nationaux en 1997 et 2000.

Deux analyses post-hoc faites à partir des données de l'essai de Gattinoni et al.¹³ ont suggéré une augmentation de la survie avec le DV : chez les répondeurs en terme de PaCO₂ à l'issue de la première séance de DV¹⁶ et chez les plus hypoxémiques au moment de la randomisation¹³. Ces analyses comportent par nature des limites importantes. Le lien entre un critère physiologique intermédiaire comme les échanges gazeux et la mortalité est encore débattu. L'hypoxémie est certes associée à une augmentation de mortalité au cours du SDRA, mais d'une part la mortalité directement liée à l'hypoxémie est devenue rare et d'autre part l'amélioration de l'hypoxémie par une intervention thérapeutique n'est pas forcément associée à une réduction de mortalité. En revanche, le DV pourrait diminuer la mortalité des patients atteints de SDRA en diminuant le VALI, notamment grâce à une meilleure homogénéité de la ventilation et des contraintes imposées au poumon^{17,18}. Enfin, notre précédente étude¹² avait montré une réduction significative de l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Il s'agit d'une information importante compte tenu de l'impact des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur la morbidité (prolongation de durée de ventilation mécanique et de durée d'hospitalisation) et sur le coût de l'hospitalisation.

Ainsi, il existe un certain nombre d'arguments qui justifient un nouvel essai du DV dans le SDRA

En effet, il y a plusieurs explications possibles au fait que les trois essais cliniques randomisés contrôlés évoqués plus haut aient été négatifs :

1. hétérogénéité des patients et notamment inclusion de patients avec un PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg
2. manque de puissance
3. durée de DV insuffisante
4. ventilation mécanique non protectrice
5. variabilité des délais de mise en œuvre du DV.

Sur les trois essais, un seul a spécifiquement inclus des SDRA¹⁴. La mortalité était de 58% dans le groupe laissé en décubitus dorsal et de 43% dans le groupe en DV soit une diminution de 25%. Cette différence n'a pas atteint la significativité statistique, car l'essai, interrompu après une analyse intermédiaire n'a pas atteint la puissance requise (400 patients prévus, 136 inclus). La raison de l'interruption prématurée est une compétition avec d'autres protocoles, notamment pharmaceutiques, portant sur la même population. Un nouvel essai portant spécifiquement sur les patients avec SDRA les plus hypoxémiques, intégrant les standards actuels de ventilation mécanique et prenant en compte les limites précédentes s'impose donc afin de déterminer si le DV peut diminuer la mortalité dans une population cible sélectionnée. La nécessité d'obtenir des données supplémentaires sur l'effet du DV sur les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, fréquentes au cours du SDRA, pour confirmer les résultats de notre précédente étude est une autre justification de ce nouvel essai.

– *références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche ;*

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. 1967; 2:319-323.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:818-24.
3. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in european intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30:51-61.
4. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med 2000; 342:1334-49.
5. Dreyfus D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:294-323.
6. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998; 338:347-54.
7. ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342:1301-8.
8. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama 1999; 282:54-61.
9. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-Analysis of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome Trials Testing Low Tidal Volumes. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1510-1514.
10. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:473-8.
11. Beuret P, Carton MJ, Nourdine K, Kaaki M, Tramoni G, Ducreux JC. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. Intensive Care Med 2002; 28:564-9.
12. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure. A randomized controlled trial. J.A.M.A. 2004; 292:2379-2387.
13. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 345:568-73.
14. Mancebo J, Rialp G, Fernandez R, et al. Randomized multicenter trial in ARDS: supine versus prone position. Intensive Care Med 2003; 29:S64.
15. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1233-9.

16. Gattinoni L, Vaggineli F, Carlesso E, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2003; 31:2727-2733.
17. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakyntinos E. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J 2005; 25:534-544.
18. Valenza F, Guglielmi M, Mafioletti M, et al. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? Crit Care Med 2005; 33:361-367.

II. OBJECTIFS.

L'OBJECTIF PRINCIPAL est de déterminer si le DV permet d'améliorer la survie à J28 des patients atteints de SDRA persistant et sévère.

LES OBJECTIFS SECONDAIRES sont la mortalité à J90 et l'incidence des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

– déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

III. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé en simple aveugle multicentrique qui compare deux stratégies de prise en charge de patients avec SDRA sévère : l'une comportant la mise en DV pendant au moins 16 heures consécutives par jour et l'autre le décubitus dorsal seul, la ventilation mécanique étant réglée notamment avec des petits volumes courants (6 ml/kg poids prédit par la taille) et un objectif de pression de plateau de 30 cm H₂O à ne pas dépasser. Le patient est suivi quotidiennement pendant toute sa durée de séjour en réanimation. La visite est quotidienne pendant cette période. Il y aura une visite à J28 et J90 uniquement si le patient est encore en réanimation à ces dates. Si le patient sort vivant du service de réanimation avant J28 ou J90, son état décédé ou vivant à J 28 et J90 (= 28 et 90 jours après la randomisation) sera recherché par interrogatoire de la mairie de la commune de naissance ou contact avec le médecin traitant ou l'équipe médicale qui l'a pris en charge en sortie de réanimation.

Il n'y a pas d'examen spécifique au protocole.

Les patients seront randomisés de façon aléatoire selon une randomisation centralisée entre :

- **Groupe DD** : groupe en position semi-assise (décubitus dorsal + 30 à 45°)

- **Groupe DV** : groupe pour lequel des séances de DV de 16 h consécutives seront réalisées quotidiennement jusqu'à obtention des critères d'arrêt du DV.

La randomisation sera stratifiée par centre afin de permettre ultérieurement l'analyse d'un éventuel effet centre. Les règles de randomisation, notamment celles de constitution des blocs, ne seront connues que par le méthodologiste. L'allocation du groupe sera faite par centralisation vocale ou informatique (Clininfo SA).

IV- CRITERES DE JUGEMENT

Critère de jugement principal

- C'est le décès à J28 après randomisation évalué par la répartition en fréquence absolue et relative des décès à J28.

Critères de jugement secondaire

Il y en a deux : le décès à J90 et l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.

1. Le décès à J90 évalué par la répartition en fréquence absolue et relative des décès à J90.

2. L'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) mesurée à J28 et J90 par la répartition en fréquence absolue et relative et par le taux d'incidence (nombre de premier épisode de pneumopathies acquises sous ventilateur/durée entre intubation et pneumopathie acquise à J28 ou J90 ou décès. Les critères de définition de la PAVM sont les suivants :

Signes radiologiques :

- deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie,
- En l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

Et au moins un des signes suivants :

- Hyperthermie > 38 °C sans autre cause,
- Leucopénie (<4000 GB/mm³) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm³)

Et au moins un des signes suivants (ou au moins deux des signes suivants pour le diagnostic de pneumonie possible ou clinique uniquement, cf définition de la pneumonie possible ci dessous) :

- Apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
- Toux ou dyspnée ou tachypnée
- Auscultation évocatrice
- Aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

Et selon le moyen diagnostique utilisé :

Une documentation microbiologique est fortement recommandée (cas 1, 2 ou 3)

Cas 1 : diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique protégé avec numération de micro-organismes :

- lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec seuil de $\geq 10^4$ UFC/ml, ou
- ≥ 2 % des cellules obtenues par LBA avec des inclusions bactériennes au Gram à l'examen direct (classé dans la catégorie diagnostique LBA), ou
- brosse de Wimberley avec seuil de $\geq 10^3$ UFC/ml, ou
- prélèvement distal protégé (PDP) avec seuil de $\geq 10^3$ UFC/ml

Cas 2 : diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique non protégé² avec numération de micro-organismes :

² Aspiration trachéale non protégée chez le malade intubé

- bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil de 10^6 UFC/ml (ces seuils ont été validés en l'absence d'antibiothérapie antérieure)

Cas 3 : méthodes microbiologiques alternatives :

- Hémodultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse)
- Culture positive du liquide pleural
- Abscess pleural ou pulmonaire avec culture positive
- Examen histologique du poumon évocateur de pneumonie
- Méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire) validées par des études de niveau de preuve élevé

Cas 4 : bactériologie des expectorations ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques

Cas 5 : aucun critère microbiologique.

Les cas 1, 2 et 3 correspondent aux pneumopathies certaines ou probables. Les cas 4 et 5

correspondent aux pneumonies possibles, ou même cliniques en l'absence de radiographie

pulmonaire

Pneumonie possible ou clinique

En l'absence de possibilité de réaliser une radiographie pulmonaire, présence d'au moins 3 signes cliniques de la sphère respiratoire :

- apparition ou aggravation d'une toux
- apparition ou aggravation d'une expectoration
- apparition ou aggravation d'une dyspnée
- apparition ou aggravation d'un encombrement bronchique
- apparition ou aggravation des signes auscultatoires (crépitants unilatéraux, sibilants, ronchi)
- apparition d'une douleur thoracique
- augmentation de la fréquence respiratoire (tachypnée de repos > 25)

Associés à au moins 1 signe systémique :

- fièvre $> 38^\circ$
- aggravation de la dépendance ou de l'état mental non expliqué par ailleurs

V- DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Il ne s'agit pas d'une recherche portant sur le médicament ni sur un dispositif médical mais sur une pratique de soins courants. Une fois éligible et inclus, le patient est randomisé dans un des deux groupes. S'il est randomisé dans le groupe DV, la mise en DV doit être faite le plus rapidement possible, au maximum dans l'heure qui suit la randomisation. Une fiche d'inclusion est immédiatement faxée par le centre au coordonnateur.

1. Les séances de DV.

- La *durée* de la séance de DV sera au moins de 16 heures consécutives par jour jusqu'à obtention des critères d'arrêt du DV.

- **Technique** de DV. 3 à 4 personnes seront utilisées pour le retournement. Les points d'appui les plus saillants seront protégés avant la mise en DV par des patches de protection : genoux, front, poitrine, crêtes iliaques. Le support employé est celui habituel du centre. L'abdomen ne sera pas soulevé. La tête et le cou seront tournés alternativement à droite et à gauche à intervalles réguliers, toutes les 2 heures. En DV, les membres supérieurs seront placés le long du corps. Le corps sera positionné en position horizontale à 0 degré. Une attention particulière sera portée aux phases de retournement et notamment en ce qui concerne les points de pression cutanés et les risques de déconnexion des perfusions, circuits de respirateurs ou sondes.

- **Arrêt des séances de DV.** Le DV sera arrêté dans différentes conditions :

a. Amélioration du patient

La réalisation quotidienne des séances de DV sera interrompue lorsque le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sera ≥ 150 (≥ 20 kPa) avec une PEP ≤ 10 cm H₂O et une $\text{FiO}_2 \leq 60\%$ sur un prélèvement artériel réalisé en décubitus dorsal au moins 4 heures après la fin d'une séance de DV. Si ces critères ne sont plus obtenus ultérieurement lors des gaz du sang du matin, le DV sera repris. A partir de J28, le clinicien sera libre de son choix. Pour l'analyse de la mortalité à J90, la modélisation tiendra compte du facteur choix du clinicien après J28 comme facteur de confusion.

b. Arrêt de la séance en cours

La séance en cours peut être arrêtée, sur décision du clinicien, en raison d'une complication (extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, $\text{SpO}_2 < 85\% > 5$ minutes sous $\text{FiO}_2 100\%$, arrêt cardiaque, Fréquence Cardiaque (FC) $< 30/\text{min} > 1$ minute, Pression Artérielle Systolique (PAS) < 60 mm Hg > 5 minutes attribuable au DV) ou de tout événement imprévu nécessitant la mise en DD du patient.

c. Non poursuite des séances ultérieures

Les séances ultérieures de DV peuvent ne pas être reconduites, en dehors d'une amélioration, en raison de :

- apparition secondaire d'un critère de non-inclusion, sauf NOi et almitrine
- complication du DV sur décision du clinicien en charge du patient
- diminution de plus de 20% du $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sur les gaz du sang réalisés en fin de DV par rapport au gaz du sang réalisés juste avant le DV, confirmée 2 séances de suite
- décision de limitation thérapeutique posée par l'équipe en charge du patient
- décès du patient

2. Ajustement de la ventilation mécanique de l'inclusion aux critères d'arrêt du DV et de sédation

De l'inclusion au jour où les critères d'arrêt du DV ou de sédation, la ventilation sera adaptée dans les deux groupes, quelle que soit la posture, en fonction des résultats des mesures (voir infra).

L'objectif est de réunir les résultats suivants :

- Pression plateau (Pplat) mesurée par une occlusion télé-inspiratoire de 1 seconde ≤ 30 cm H₂O
- PaO_2 comprise entre 55 et 80 mm Hg (7,3 et 10,6 kPa) ou SpO_2 comprise entre 88% et 95% avec les valeurs de PaO_2 prioritaires sur les valeurs de SpO_2

- pH compris entre 7,20 et 7,45

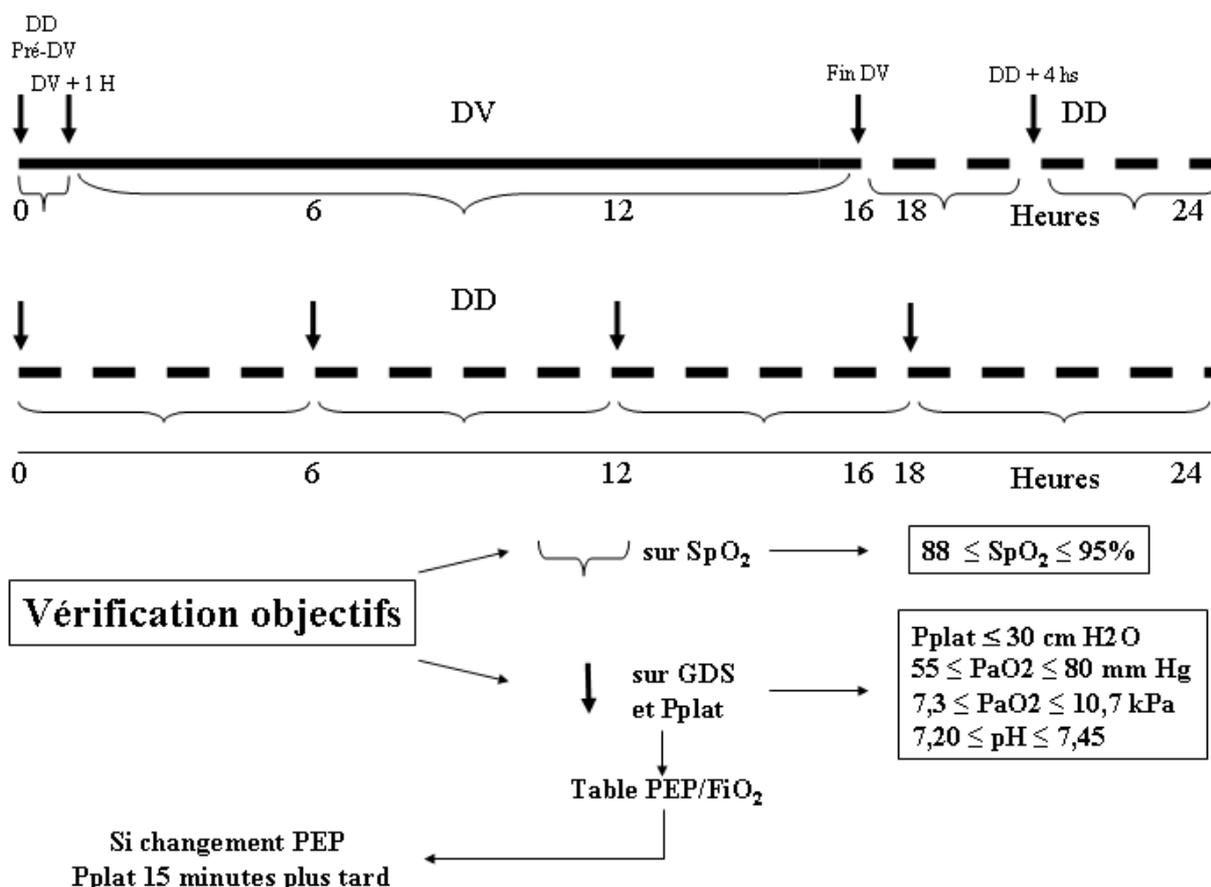
avec les réglages suivants :

- Volume courant (Vt) égal à 6 ml/kg PPT
- Pression expiratoire positive (PEP) et fraction inspirée en oxygène (FiO₂) adaptés selon l'algorithme de l'ARDSnet (bras PEP basse) définissant les combinaisons possibles :

FiO ₂ (%)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEP (cm H ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

- Fréquence respiratoire (FR) adaptée pour obtenir un pH compris entre 7,20 et 7,45 sans dépasser 35 cycles par minute.

- Périodicité des mesures



- Gaz du sang artériel

- *Groupe DV* : juste avant la mise en DV (= état basal de la séance), après 1 heure de DV, en fin de séance de DV (vérification du critère de non-dégradation du rapport PaO₂/FiO₂ > 20% par rapport à avant DD), en DD au moins 4 heures après la fin de la séance de DV (décision de poursuivre le DV sur une séance qui sera réalisée au plus 4 heures plus tard).

- *Groupe DD* : 4 fois par 24 heures : 1 fois toutes les 6 heures.

- Mesure de la PEP totale (PEP_{tot}) et de la Pplat

Les mesures seront réalisées de façon simultanée à celles des gaz du sang prévues plus haut :

Dans le groupe DD : 4 fois par 24 heures : 1 fois toutes les 6 heures.

Dans le groupe DV :

- En DV : 1 heure après le début de la séance de DV et en fin de séance de DV.
- En DD : avant la mise en DV et au moins 4 heures après la fin de la séance de DV

La PEP_{tot} sera mesurée par une occlusion télé-expiratoire de 3 secondes. La Pplat sera mesurée par une occlusion télé-inspiratoire de 1 seconde, uniquement chez des patients sédatisés ne présentant aucune ventilation spontanée, après arrêt transitoire de tout débit de gaz additionnel (NO_i notamment).

Un patient amélioré (quelque soit son groupe), qui n'est donc plus sédaté et qui n'a plus de DV (pour un patient randomisé dans le groupe DV), bénéficie d'une surveillance continue par la saturation avec au moins un gaz du sang, le matin, par jour.

Ce gaz du sang est à noter dans la première colonne (mesure 1) du tableau de mesures dans la partie "Suivi quotidien" du cahier d'observation. Les autres mesures du tableau sont également à compléter pour cette colonne (Réglages du ventilateur, Pplat, PEP_{tot}).

3. Situations particulières

Si PaO₂ < 55 mmHg (< 7,3 kPa) ou SpO₂ < 88% au retour en DD chez un malade randomisé dans le groupe DV

- a. Le retournement en DV peut se faire sans attendre le contrôle gazométrique prévu 4 heures après la mise en DD ni attendre la période (maximale) de 8 heures que le patient passe en DD.

Si PaO₂ < 55 mmHg (< 7,3 kPa) ou SpO₂ < 88%

- f. Gestion de la PEP et de la F_iO₂ selon l'algorithme de l'ARDSnet avec contrôle 15 minutes plus tard.
- g. Réintroduction des curares.
- h. NO_i à la posologie de 10 ppm réévaluée 48 heures plus tard.
- i. Almitrine en perfusion IV continue à la dose de 4 mcg/kg/min
- j. Manœuvres de recrutement non recommandées, laissées au libre choix du clinicien et consignées dans le cahier de recueil (réalisation Oui/Non).

Si PaO₂ > 80 mmHg (> 10,6 kPa) ou SpO₂ > 95%

- a. Arrêt des curares s'ils avaient été employés
- b. Arrêt du NO_i s'il avait été employé
- c. Arrêt de l'almitrine si elle avait été employée
- d. Arrêt des manœuvres de recrutement si elles avaient été employées
- e. Gestion de la PEP et de la F_iO₂ selon l'algorithme de l'ARDSnet avec contrôle 15 minutes plus tard.

Si Pplat > 30 cm H₂O

Si efforts inspiratoires visibles

Curares. Si Pplat > 30 cm H₂O après le bolus de curares : diminuer le volume courant par paliers de 1 ml/kg toutes les 5 minutes tant que Pplat > 30 cm H₂O jusqu'à 4 ml/kg de PPT au minimum. Si le pH est < 7,2, le V_t n'est pas diminué.

Si absence d'efforts inspiratoires visibles

Diminuer le volume courant par paliers de 1 ml/kg toutes les 5 minutes tant que Pplat > 30 cm H₂O jusqu'à 4 ml/kg de PPT au minimum. Si le pH est < 7,2, le Vt n'est pas diminué.

Si pH < 7,20

- f. Adapter la sédation et la curarisation pour obtenir une bonne adaptation entre le patient et le ventilateur mécanique
- g. Enlever le raccord annelé
- h. Augmenter la fréquence respiratoire par paliers de 2 sans dépasser 35 cycles par minute.
- i. Perfusion de bicarbonates
- j. Si le pH reste < 7,20 malgré le résultat des mesures a-d, augmenter le volume courant par palier de 1 ml/kg jusqu'à obtenir un pH ≥ 7,20 sans dépasser 8 ml/kg PPT.

Si pH > 7,45

- c. Arrêt des curares si présent au-delà de la 48^{ème} heure
- d. Diminuer la fréquence respiratoire par paliers de 2.

Si Pplat < 25 cm H₂O et Vt < 6ml/kg PPT

Augmenter le Vt par paliers de 1 ml/kg toutes les 5 minutes jusqu'à 6 ml/kg PPT au maximum tant que Pplat reste < 30 cm H₂O

Si pneumothorax

Le niveau de PEP est laissé au libre choix du clinicien tant que le pneumothorax et/ou le drain thoracique est présent, les autres recommandations de l'étude devant s'appliquer.

4. Adaptation de la ventilation mécanique à partir des critères d'arrêt du DV et de la sédation

Les critères d'arrêt de DV et d'arrêt de la sédation-curarisation (dans les deux groupes) sont **PaO₂/FiO₂ ≥ 150 (≥ 20 kPa) et PEP ≤ 10 cm H₂O et FiO₂ ≤ 60%**. Lorsque ces critères sont atteints, les étapes suivantes sont réalisées :

- a) arrêt de la curarisation dans les deux groupes à partir de la 48^{ème} heure au plus tard.
- b) arrêt de la sédation après arrêt de la curarisation si, dans les deux groupes, les critères ci-dessus sont atteints : **PaO₂/FiO₂ ≥ 150 (≥ 20 kPa) et PEP ≤ 10 cm H₂O et FiO₂ ≤ 60%**. Dans le groupe DV, ces critères sont évalués 4 heures après le retour en DD.
- c) sevrabilité de la PEP. Dès que la PEP est ≤ 10 cm H₂O, la sevrabilité de la PEP est testée aboutissant à la définition de la sevrabilité potentielle.
- d) sevrage de la ventilation mécanique. Il concerne les malades potentiellement sevrables.

Les modes ventilatoires « Ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) » et « BIPAP Dräger » ne sont pas autorisés par le protocole.

5. Sevrage de la ventilation mécanique

a. Test de sevrabilité de la PEP

La sevrabilité de la PEP sera testée en diminuant la PEP jusqu'à 5 cm H₂O en 20 à 30 minutes.

- Si SpO₂ < 88% plus de 5 minutes ou fréquence respiratoire (FR) > 35/min, retour aux réglages pré-test.

- Si avec PEP = 5 cm H₂O et FiO₂ ≤ 60%, FR reste > 35, remise en VAC avec réglages pré-test.
- Si FR ≤ 35/min avec PEP = 5 et FiO₂ < 60%, le patient est déclaré potentiellement sevrable.

b. Ventilation des patients potentiellement sevrables

Le ventilateur est réglé avec F_iO₂ = 50% et PEP = 5 cm H₂O. Les objectifs sont FR entre 26/min et 35/min, SpO₂ ≥ 88%. Le niveau d'aide inspiratoire (AI) est adapté pour atteindre les objectifs selon 4 paliers : 5, 10, 15 ou 20 cm H₂O. Si FR ≤ 25, on fixe l'AI à 5. Si FR entre 26 et 35, on place l'AI à 20 puis on l'ajuste entre 5 et 20 selon les objectifs de SpO₂ et de FR. Le malade est remis en VAC ou ventilé en AI 20 si : a) FR > 35 > 5 minutes, b) SpO₂ < 88% > 5 minutes, c) mise en jeu excessive des muscles respiratoires accessoires, d) respiration abdominale paradoxale, e) sueurs.

Si l'AI 5 + PEP 5 + FiO₂ 50% est tolérée pendant 2 heures c'est-à-dire : SpO₂ ≥ 90% et/ou PaO₂ ≥ 60 mm Hg (> 8 kPa), VT ≥ 4 ml/kg PPT, FR ≤ 35, absence de signes de détresse respiratoire (FR > 35 > 5 minutes, SpO₂ < 88% > 5 minutes, mise en jeu excessive des muscles respiratoires accessoires, respiration abdominale paradoxale, sueurs), le patient est EXTUBE.

La VNI post-extubation et l'indication de trachéotomie sont laissées au libre choix du clinicien.

6. Gestion de la sédation et de la curarisation

a. Sédation. Tant que la sédation est utilisée, elle est surveillée par le score de Ramsay toutes les 6 heures. L'objectif est un score de Ramsay à 6. Les drogues utilisées sont celles qui sont habituellement dans le centre. Dès que les critères d'amélioration sont obtenus (PaO₂/FiO₂ > 150 mm Hg (> 20kPa) et PEP ≤ 10 cmH₂O et FiO₂ ≤ 60%), la sédation est stoppée. Quand la sédation est stoppée, l'objectif est un score de Ramsay à 2.

b. Curarisation. Le protocole prévoit une curarisation systématique, au maximum pendant les 48 premières heures, par cisatracurium besilate (NIMBEX[®]). Bolus initial de 0,15 mg/kg puis perfusion continue de 0,6 à 0,12 mg/kg/heure. La curarisation peut être stoppée avant 48 heures si les critères d'amélioration sont présents qui conduisent à arrêter la sédation. La curarisation peut être utilisée après la 48^{ème} heure si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

7. DV dans le groupe DD

La mise en DV n'est pas autorisée dans le groupe DD sauf en sauvetage dans la situation définie par les critères suivants [PaO₂/FiO₂ < 55 mm Hg (< 7,3 kPa) sous F_iO₂ 100%, PEP maximale possible d'après table FiO₂-PEP (= 24 cm H₂O), NOi 10 ppm, manœuvres de recrutement, almitrine] et si le clinicien pense que le malade a une chance raisonnable de survivre. Les gaz du sang sont contrôlés après 4 heures de DV. Si, à ce contrôle, le rapport PaO₂/FiO₂ ≥ 60 mm Hg (≥ 8 kPa), le malade est laissé en DV pour 4 autres heures puis remis en DD. Si au premier contrôle en DV, le rapport PaO₂/FiO₂ < 60 mm Hg (< 8 kPa) (non répondeur), le patient est remis en DD.

8. Limitation thérapeutique

Si une limitation thérapeutique est envisagée par les médecins en charge du patient, l'inclusion dans le protocole ne modifiera pas les pratiques habituelles du service.

VI- MENTION DE LA DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE TOUTES LES PERIODES DE LA RECHERCHE

La durée de participation de chaque patient est de 90 jours. La durée de d'inclusion est estimée à 3 ans. La durée totale de l'étude est donc de 3 ans + 90 jours.

Chronologie

- inclusion du patient dans les 60 heures qui suivent l'intubation pour SDRA
- suivi quotidien pendant le séjour en réanimation.
- Si le patient sort vivant du service de réanimation avant J28 ou J90, son état décédé ou vivant à J 28 et J90 (= 28 et 90 jours après la randomisation) sera recherché par interrogatoire de la mairie de la commune de naissance ou contact avec le médecin traitant ou l'équipe médicale qui l'a pris en charge en sortie de réanimation.

VII- DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE :

c) de la participation d'une personne à la recherche,

La participation d'une personne à la recherche s'arrêtera dans les circonstances suivantes :

- la personne a atteint J90 après inclusion.
- un critère d'exclusion apparaît secondairement, sauf NOi et almitrine, après inclusion.
- une décision de limitation thérapeutique est posée par l'équipe en charge du patient
- décès du patient
- Opposition du patient ou du proche

d) d'une partie ou de la totalité de la recherche.

- Défini par les résultats de l'analyse intermédiaire qui conduira à arrêter l'étude si la différence de survie à J28 du groupe en DV est différente de celle du groupe en DD de 25% au moins en valeur absolue (tableau 2). Si à cette analyse intermédiaire la valeur absolue de la différence est < 25%, l'étude est poursuivie.
- Sur décision de la DGS

VIII- MODALITES ET CALENDRIER DE RECUEIL POUR CES DONNEES

Les données relatives à chaque patient seront recueillies à l'aide d'un cahier d'observation. Ces données seront saisies dans ces cahiers par les personnes participant à cette recherche quotidiennement pour les suivis journaliers jusqu'à ce que le patient soit sorti du service de réanimation. Les données ultérieures seront saisies dans les cahiers d'observation après les visites de suivi (J90).

IX- MODALITES DE SUIVI DE CES PERSONNES

Les patients seront suivis quotidiennement, dans le cadre normal de leur prise en charge dans le service de réanimation. Une fois sortis du service, l'état de santé des patients sera recherché par interrogatoire de la mairie de la commune de naissance ou contact avec le médecin traitant ou l'équipe médicale qui l'a pris en charge en sortie de réanimation.

X- IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES A RECUEILLIR DIRECTEMENT DANS LES CAHIERS D'OBSERVATION, QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCE

Caractéristiques de la population lors de l'inclusion

- Commune de naissance (avec regroupements nécessaires)

- Code postal de naissance (avec regroupements nécessaires)
- Sexe
- Origine du patient
- Contexte d'admission
- Score de Mac Cabe
- Immunodépression
- Défaillances d'organes selon Fagon et SOFA.
- Pour chaque cause du SDRA :
 - Inhalation
 - Pneumopathie
 - Pancréatite aiguë
 - Traumatisme
 - Choc septique à point de départ extra pulmonaire
 - Transfusion massive
 - Post opératoire
 - Post traumatique
 - Autre.
- Réglages du ventilateur
- Ventilation non invasive en réanimation avant inclusion.
- Age à la randomisation.
- Durée entre entrée à l'hôpital et randomisation (jours).
- Durée entre entrée à l'hôpital et entrée en réanimation (jours).
- Durée entre entrée en réanimation et randomisation (heures).
- Durée entre entrée en réanimation et intubation
- Taille
- Poids observé
- PPT
- IGS II 24 heures après l'admission en réanimation
- IGS II à l'inclusion
- Nombre de quadrants pulmonaires atteints sur la radiographie pulmonaire de face
- Gaz du sang artériel : pH, pCO₂, pO₂, bicarbonates
- Pplat : pression de plateau.
- PEPtot : PEP totale.

Evolution journalière de la population incluse

1. De l'inclusion à J7 ou aux critères d'arrêt du DV et de sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO₂ ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax,

pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie, $SpO_2 < 88\% > 5$ min sous FiO_2 100%, $PaO_2 < 55$ mm Hg ($< 7,3$ kPa), $FC < 30 > 1$ min, autre complication.

- Perfusion de bicarbonates
- DV pour un patient du groupe DD ou arrêt de DV pour un patient du groupe DD.
- Réglages du ventilateur (fréquence, volume courant, PEP,)
- PEPi, PEPtot et Pplat
- Gaz du sang artériel
- Durée de la séance de DV

2. A partir de J7 ou des critères d'arrêt du DV et de la sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Ventilation non invasive
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO_2 ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie.
- FiO_2
- Gaz du sang artériel : pH, pCO_2 , pO_2 , bicarbonates
- Durée de la séance de DV de la veille

Evolution journalière par bras de randomisation

1. De l'inclusion aux critères d'arrêt du DV et de sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO_2 ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie, $SpO_2 < 88\% > 5$ min sous FiO_2 100%, $PaO_2 < 55$ mm Hg ($< 7,3$ kPa), $FC < 30 > 1$ min, autre complication.

- Perfusion de bicarbonates
- DV pour un patient du groupe DD ou arrêt de DV pour un patient du groupe DD.
- Réglages du ventilateur (fréquence, volume courant, PEP,)
- PEPi, PEPtot et Pplat
- Gaz du sang artériel
- Durée de la séance de DV

2. A partir des critères d'arrêt du DV et de la sédation

- Atteinte des critères d'arrêt de sédation et de DV
- Atteinte des critères de mise en épreuve de ventilation spontanée
- Réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée
- Extubation
- Ventilation non invasive
- Défaillances d'organes
- Présence d'amines
- Présence de curares
- Présence d'almitrine
- Présence de NO inhalé
- Dialyse
- Circulation extracorporelle dans un but d'épuration du CO₂ ou d'oxygénation
- Recherche des complications : extubation non programmée, intubation sélective, obstruction de sonde, lésions cutanées de pression, hémoptysie, arrêt cardiaque, pneumothorax, pneumopathie nosocomiale, septicémie, atélectasie.
- FiO₂
- Gaz du sang artériel : pH, pCO₂, pO₂, bicarbonates

Durée de la séance de DV de la veille

XI- SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

– critères d'inclusion des personnes ;

7. Patients adultes de 18 ans ou plus, des deux sexes
8. Intubation trachéale depuis moins de 36 heures pour SDRA
9. Présentant un SDRA
 - a. Début aigu
 - b. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ($\leq 26,7$ kPa)
 - c. Infiltrats pulmonaires bilatéraux sur la radio pulmonaire de face
 - d. Pression artérielle pulmonaire d'occlusion < 18 mm Hg, si mesurée, ou absence d'argument clinique ou échographique pour une élévation de la pression de l'oreillette gauche
10. Persistant depuis 12-24 heures
11. ET ayant des critères de sévérité : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg (< 20 kPa) sous $\text{FiO}_2 \geq 0,6$, PEP ≥ 5 cm H₂O et Vt égal à 6 ml/kg PPT.
12. Notice d'information donnée à la personne de confiance si préalablement désignée, conjoint, membre de la famille ou personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables (articles L1111-6 et L1122-2 du code de la santé publique)

– critères de non-inclusion des personnes ;

Contre indication au DV

- k. Hypertension intracrânienne > 30 mm Hg ou pression de perfusion cérébrale < 60 mm Hg
 - l. Hémoptysie massive nécessitant un geste chirurgical ou de radiologie interventionnelle
 - m. Chirurgie trachéale ou sternotomie datant de moins de 15 jours
 - n. Trauma facial grave ou chirurgie faciale datant de moins de 15 jours
 - o. Thrombophlébite étendue traitée depuis moins de 2 jours
 - p. Stimulateur cardiaque implantable mis en place depuis moins de 2 jours
 - q. Fractures instables de la colonne vertébrale, d'un fémur, du bassin
 - r. Pression artérielle moyenne inférieure à 65 mm Hg malgré un support inotrope
 - s. Femmes enceintes
 - t. Drain thoracique antérieur unique avec bullage persistant
2. Exclusion pour raison respiratoire
- c. Nécessité d'utiliser du monoxyde d'azote inhalé (NOi) ou de l'almitrine
 - d. Circulation extracorporelle dans un but d'oxygénation et/ou d'épuration de CO₂
3. Critères d'exclusion liés au contexte clinique
- g. Transplantation pulmonaire
 - h. Brûlures de plus de 20% de la surface corporelle
 - i. Insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie ou une ventilation non invasive au long cours
 - j. Pathologie chronique avant inclusion dont le pronostic est estimé à moins d'un an de survie
 - k. Ventilation non invasive mise en place avant inclusion pendant plus de 24 heures
4. Autres critères d'exclusion
- g. Limitation thérapeutique posée avant inclusion
 - h. Inclusion dans un autre protocole de recherche testant une intervention et ayant la mortalité comme critère de jugement principal dans les 30 jours précédents
 - i. Inclusion préalable dans le même protocole
 - j. DV avant inclusion
 - k. Personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-7 (femmes enceintes, personnes privées de liberté, mineures), personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale (L. 1121-8) et L. 1122-1-2 (situations d'urgence) du code de la santé publique.
 - l. Opposition du proche du patient.

XII- MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

Les personnes concernées seront recrutées dans les services de réanimation participant à cette recherche. L'information sera donnée aux proches des personnes concernées par les personnes participant à la recherche ainsi que grâce à une notice d'information. Si, dans un cas où les proches ne sont pas avec le patient, l'investigateur cherchera à les informer le plus tôt possible, par téléphone ou dès qu'ils rendront visite à leur proche.

XIV- PROCEDURE DE GESTION DES EVENEMENTS GRAVES OU CRITIQUES

Définitions

- **Evénement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Événement indésirable grave**

Un événement grave est un événement :

dont l'évolution est fatale,

qui est susceptible de mettre la vie en danger,

qui entraîne une invalidité ou une incapacité,

ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation

ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale

ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques ou événement médicalement pertinent selon le jugement de la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche.

L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative. Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent.

Dans cette étude, seuls les décès seront transmis au responsable. Tous les autres événements seront à reporter sur le cahier de recueil du patient.

Conduite à tenir par l'investigateur en cas d'événement grave

En cas de survenue d'un décès, la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche doit compléter le formulaire d'événement indésirable grave (cf annexe X) et doit informer immédiatement le responsable par fax:

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

FAX: 04 72 11 51 90

Le formulaire doit être signé et daté par la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche

la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche doit se prononcer sur la relation de causalité (cf § XXX) entre l'événement indésirable grave et avec la recherche dans sa globalité et, le cas échéant, avec le(s) traitement(s) associé(s).

Déclaration des effets graves par le responsable

Le responsable établira également la relation de causalité (cf § XXX) entre l'événement indésirable grave et avec la recherche dans sa globalité, par exemple lié à une absence de traitement, événement lié à une procédure de mise en oeuvre dans le cadre de la recherche. Il établira, le cas échéant, la relation la relation de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) produit(s) expérimental(aux) et le(s) traitement(s) associé(s).

En cas de lien raisonnable de l'événement indésirable grave avec la recherche et le(s) traitement(s) associé(s), le responsable qualifie tous les événements indésirables graves :

- soit en effets indésirables graves attendus,
- soit en effets indésirables graves inattendus.

Caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable grave :

Les effets indésirables doivent être considérés comme inattendus si l'information relative à la nature, la gravité, la sévérité, la fréquence ou l'évolution de l'effet est différente de l'information de référence de la recherche et de(s) traitement(s) associé(s).

Le(s) document(s) de référence pour la recherche et le(s) traitement(s) associé(s) (sont) le(s) suivant(s) :

Recherche : Protocole

Traitement associé : Résumé des caractéristiques du produit

Le responsable déclarera tous les effets indésirables graves inattendus, les faits nouveaux de sécurité et établira un rapport annuel de sécurité conformément à la Loi du 9 Août 2004.

Causalité

La relation de causalité entre l'événement d'une part et la recherche, le(s) produit(s) expérimental(aux) et le(s) traitement(s) associé(s), le(s) dispositif(s) étudié(s) d'autre part, sera appréciée selon les critères suivants :

Aucune : l'événement est clairement sans rapport avec la recherche (par exemple ne suit pas une séquence chronologique plausible par rapport à la mise en place de la recherche, était présent avant la recherche, a une cause bien définie).

Douteuse : la relation entre l'événement et la recherche paraît très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue.

Possible: l'événement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à la mise en place la recherche et/ou il s'agit d'un effet connu la recherche, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration concomitante d'autres traitements.

Probable: l'événement survient dans une séquence de temps évocatrice par rapport à la mise en place la recherche, disparaît dès la fin de la recherche et ne peut être raisonnablement dû à d'autres facteurs.

XV- DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, seront mis, par l'investigateur, à la disposition des personnes mandatées par le Promoteur ou l'autorité compétente ayant une possibilité d'accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

XVI- CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Le monitoring de l'essai sera assuré par un comité de pilotage composé de l'investigateur principal, d'un représentant du promoteur, des méthodologistes, de l'attaché de recherche clinique et de représentant des centres volontaires pour participer à la surveillance. Ce comité se réunira tous les mois, fera le point des inclusions, et diffusera à l'ensemble des investigateurs un compte-rendu de réunion. Il transmettra le résultat des analyses intermédiaires au promoteur qui se chargera de la transmission aux autorités compétentes.

Contrôle de qualité des données

Lors de l'inclusion du patient, puis lors du suivi du patient, les données relatives à l'étude sont recueillies sur les bordereaux correspondants du cahier de recueil des données. Un contrôle de qualité des données sera effectué selon les recommandations en vigueur (BPCE). Il est prévu une

saisie des données avec sauvegarde régulière. Les données discordantes seront vérifiées sur les dossiers papiers et, si besoin, par retour au dossier médical. Après un premier tri à plat, les données aberrantes seront également vérifiées par retour au dossier médical.

Toute donnée manquante dans le cahier de recueil d'informations sera systématiquement recherchée par retour au dossier médical.

Suivi de l'étude

Le suivi de l'étude sera assuré par l'Investigateur coordonnateur. Il sera en charge de :

- La logistique et la surveillance de l'étude ;
- L'établissement des rapports concernant l'état d'avancement
- La vérification de la mise à jour du cahier d'observation : demande d'informations complémentaires, corrections

Monitoring des centres investigateurs

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, l'application des procédures prévues par le protocole de l'étude, sera vérifiée par l'ARC de la promotion au cours de ses visites périodiques du centre d'investigation (mise en place de l'essai, en cours d'essai selon le rythme des inclusions et en fin d'essai).

Ces visites ont pour objet :

- de contrôler le respect du protocole
- d'assurer le contrôle qualité en confrontant les données du cahier d'observation avec les données sources du centre

Audit et inspection

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de l'essai.

XVII- MISE EN PLACE D'UN COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

Un comité indépendant sera élaboré pour décider de l'arrêt éventuel de l'essai en fonction du résultat, analyser les effets indésirables et statuer sur le diagnostic des PAVM. Ce comité sera dirigé par le Pr Rick Albert Department of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado.

XVIII- EVALUATION ETHIQUE DES MODALITES PARTICULIERES DE SURVEILLANCE PREVUES PAR LE PROTOCOLE

Les modalités particulières de surveillance prévues par le protocole seront évaluées par le CPP Sud Est IV

L'étude sera conduite conformément au protocole, aux lignes directives des Bonnes Pratiques Cliniques françaises et européenne, la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Edimbourg 2000-Tokyo 2004) ainsi qu'aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice.

Conformément aux dispositions de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 du Code de la Santé Publique :

Le protocole a été soumis à l'avis valant autorisation du CPP Sud-Est IV qui a donné une réponse favorable le 26 Juillet 2007.

Préalablement à l'inclusion, les proches des participants, recevront une information complète sur l'étude et une notice écrite d'information.

L'information sera délivrée et l'autorisation sera donnée par la personne de confiance, à défaut de celle-ci, par la famille, ou à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables.

La date de l'information et la non opposition du patient ou de son entourage sera notée dans le dossier médical.

Les bordereaux des cahiers d'observation ne porteront que les initiales du patient (deux premières lettres du nom et la première lettre du prénom en mettant un « X » à chaque première case) et un numéro d'anonymat. Les données seront informatisées et traitées de façon anonyme et confidentielle sur un système sécurisé. Conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004) une déclaration du fichier informatisé sera faite à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Cette déclaration sera faite par la personne responsable de la recherche.

Les amendements au protocole ne seront applicables qu'après accord entre les personnes participant à la recherche et celle responsable de la recherche. Toute modification substantielle est de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelques autres points que ce soit ne pourra être considéré comme valable qu'après avoir reçu un avis favorable du CPP ayant approuvé le protocole.

XIX- TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les données brutes sont saisies sur un cahier d'observation puis dans une base de données et analysées par des logiciels standard. La base sera située au sein du service de réanimation médicale et d'assistance respiratoire de l'hôpital de la Croix Rousse.

Les documents et les données relatives à la recherche seront conservés pendant toute la durée de l'étude dans le service investigateur, puis archivés pendant une durée minimum de 15 ans après la fin de l'étude.

STATISTICAL PLAN INTIAL VERSION

– description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues ;

Une analyse intermédiaire est prévue au bout de 115 malades inclus par groupe, c'est à dire à la moitié de l'effectif attendu. Le risque α est fixé à 2,5% à chaque analyse donc à 5% au final. Pour une puissance de 90%, l'effectif par groupe est de 228 et pour une puissance de 80% il est de 223 (tableau 2). Un nombre total de sujets par groupe de 230 est décidé.

L'analyse des données sera effectuée avec le logiciel statistique SPSS pour Windows.

1. Qualité des données

Diagramme de flux des patients concernés par l'essai

Calcul des éléments nécessaires pour construire le diagramme normalisé : nombre de patients entrants pendant la période de l'essai dans les centres participants, nombre de patients exclus par motif d'exclusion, nombre de patients inclus, nombre de patients inclus par bras de randomisation.

Vérification des critères d'inclusion/exclusion

Vérification de la validité des critères d'inclusion exclusion parmi les patients inclus et exclusion secondaire si nécessaire. Nombre de patients exclus secondairement par motif d'exclusion pour compléter le diagramme de flux.

Données manquantes

Pour chaque variable, nombre de valeurs manquantes ou inconnues, fréquence relative.

2. Caractéristiques de la population lors de l'inclusion

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives.

Moyenne, Déviation standard, Médiane, premiers et troisièmes quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables pour les variables quantitatives.

3. Contrôle de la randomisation à la recherche de biais d'échantillonnage

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson ou Chi2 exact de Fischer si nécessaire).

Moyenne, Déviation standard, Médiane, premiers et troisièmes quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance ou Mann-Witney si nécessaire) pour les variables quantitatives.

4. Analyse des critères de jugement en intention de traiter

a. Critère de jugement principal : décès à J28

- Répartition en fréquence absolue et relative pour les décès à J28 par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson ou Chi2 exact de Fischer si nécessaire).

- Analyse de survie de Kaplan-Meier (événement : décès à J28, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J28) par bras de randomisation et test du log rank.

- Modèle de Cox (événement : décès à J28, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J28) pour tenir compte des éventuels biais d'échantillonnage mise en évidence au paragraphe 3.

b. Critère de jugement secondaire : décès à J90

- Mortalité : Répartition en fréquence absolue et relative pour les décès à J90 par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson ou Chi2 exact de Fischer si nécessaire).
- Analyse de survie de Kaplan-Meier (événement : décès à J90, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J90) par bras de randomisation et test du log rank.
- Modèle de Cox (événement : décès à J90, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J90) pour tenir compte des éventuels biais d'échantillonnage mis en évidence.

c. Critère de jugement secondaire : pneumopathies acquises à J28 et à J90

- Incidence : Répartition en fréquence absolue et relative pour les pneumopathies acquises sous ventilateur à J90 par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson ou Chi2 exact de Fischer si nécessaire).
- Analyse de survie de Kaplan-Meier (événement : pneumopathie acquise sous ventilateur, durée de survie : durée entre intubation et soit pneumopathie acquise soit J90 soit décès soit fin d'intubation) par bras de randomisation et test du log rank.
- Modèle de Cox (événement : pneumopathie acquise sous ventilateur, durée de survie : durée entre intubation et soit pneumopathie acquise soit J90 soit décès soit fin d'intubation) pour tenir compte des éventuels biais d'échantillonnage mise en évidence au paragraphe 3.
- Taux d'incidence : nombre de pneumopathies acquises sous ventilateur, dénominateur divisé par la durée cumulée entre intubation et soit pneumopathie acquise soit J90 soit décès soit fin d'intubation par bras de randomisation et test du Z-score.

5. Evolution journalière de la population incluse

a. De l'inclusion à J7 ou aux critères d'arrêt du DV et de sédation

- Répartition en fréquence absolue et relative par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson) pour les variables qualitatives
- Moyenne, Déviation standard, Médiane, premiers et troisièmes quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives.

b. A partir de J7 ou des critères d'arrêt du DV et de la sédation

Répartition en fréquence absolue et relative par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson) pour les variables qualitatives
Moyenne, Déviation standard, Médiane, 1^o et 3^o quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives

6. Evolution journalière par bras de randomisation

a. De l'inclusion aux critères d'arrêt du DV et de sédation

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Mantel Hanzel stratifié).
Moyenne, Déviation standard, Médiane, 1^o et 3^o quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse

d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère bras de randomisation et du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives

- Réglages du ventilateur (fréquence, volume courant, PEP,)
- PEPi, PEPtot et Pplat
- Gaz du sang artériel
- Durée de la séance de DV

b. A partir des critères d'arrêt du DV et de la sédation

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Mantel Hanzel stratifié). Moyenne, Déviation standard, Médiane, 1° et 3° quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère bras de randomisation et du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives.

– nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches, le cas échéant ;

Le tableau 2 illustre différentes hypothèses pour calculer le nombre de sujets nécessaires vis à vis du critère de jugement principal qui est la mortalité à J28, aux risques $\alpha= 5\%$ pour une analyse et de 2,5% pour deux analyses (une analyse intermédiaire) et $\beta= 10$ ou 20%. Il s'agit d'un essai de supériorité (visant à démontrer la supériorité du DV), en deux groupes parallèles, en formulation unilatérale.

Tableau avec une seule analyse et deux hypothèses α et β .

Mortalité DD (%)	Mortalité DV (%)	Réduction du risque relatif	Nombre de sujets par groupe	
			α 5% β 90%	α 5% β 80%
60	40	0,33	129	107
60	50	0,16	559	407
60	45	0,25	228	186
50	40	0,20	515	407
50	30	0,40	121	103
58	43	0,26	226	186

Tableau avec deux analyses

(une intermédiaire) et deux hypothèses α et β .

Mortalité DD (%)	Mortalité DV (%)	Réduction du risque relatif	Nombre de sujets par groupe	
			α 2,5% β 90%	α 2,5% β 80%
60	40	0,33	163	127
60	50	0,16	632	489
60	45	0,25	286	223
50	40	0,20	632	489
50	30	0,40	157	123
58	43	0,26	287	223

Tableau 2. Hypothèses pour le calcul du

nombre de sujets nécessaires basé sur la mortalité à J28. (Schwartz D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. 4^{ème} édition. Flammarion. 1995).

Fixer la mortalité attendue des malades répondant aux critères d'inclusion du groupe de contrôle (DD) à 60% est cohérent avec les données de l'étude de Mancebo et al. et de l'étude ALIVE. On cherchera avec le DV une réduction de mortalité de 25%, ce qui porte le nombre de sujets nécessaires à 230 par groupe.

Si l'on calcule le nombre de sujets nécessaires sur l'incidence des PAVM (critère de jugement secondaire), les hypothèses sont une incidence de PAVM au cours du SDRA estimée à 4,2 / 100 jours de ventilation et une réduction de risque relatif de 22%. Aux risques α de 0,05 et β de 0,10, le nombre de jours de ventilation par groupe est de 8 948. Pour un nombre de jours de ventilation mécanique de 10, 20, 30, le nombre de sujets nécessaires par groupe sera de 895, 447 et 298, respectivement. On retiendra donc le nombre de 230 patients analysables par groupe, soit 460 malades.

Il n'y a pas d'analyse intermédiaire prévue sur ce critère.

- *Degré de signification statistique prévu.*

$P = 0,025$

$\alpha = 0,05$

- *Critères statistiques d'arrêt de la recherche.*

Différence de mortalité en valeur absolue supérieure ou égale à 25% entre les deux groupes.

1. Qualité des données

Diagramme de flux des patients concernés par l'essai

Calcul des éléments nécessaires pour construire le diagramme normalisé : nombre de patients entrants pendant la période de l'essai dans les centres participants, nombre de patients exclus par motif d'exclusion, nombre de patients inclus, nombre de patients inclus par bras de randomisation.

Vérification des critères d'inclusion/exclusion

Vérification de la validité des critères d'inclusion exclusion parmi les patients inclus et exclusion secondaire si nécessaire. Nombre de patients exclus secondairement par motif d'exclusion pour compléter le diagramme de flux.

Données manquantes

Pour chaque variable, nombre de valeurs manquantes ou inconnues, fréquence relative.

2. Caractéristiques de la population lors de l'inclusion

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives.

Moyenne, Déviation standard, Médiane, premiers et troisièmes quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables pour les variables quantitatives.

3. Contrôle de la randomisation à la recherche de biais d'échantillonnage

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi² de Pearson ou Chi² exact de Fischer si nécessaire).

Moyenne, Déviation standard, Médiane, premiers et troisièmes quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance ou Mann-Witney si nécessaire) pour les variables quantitatives.

4. Analyse des critères de jugement en intention de traiter

a. Critère de jugement principal : décès à J28

- Répartition en fréquence absolue et relative pour les décès à J28 par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi² de Pearson ou Chi² exact de Fischer si nécessaire).

- Analyse de survie de Kaplan-Meier (événement : décès à J28, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J28) par bras de randomisation et test du log rank.

- Modèle de Cox (événement : décès à J28, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J28) pour tenir compte des éventuels biais d'échantillonnage mise en évidence au paragraphe 3.

b. Critère de jugement secondaire : décès à J90

- Mortalité : Répartition en fréquence absolue et relative pour les décès à J90 par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi² de Pearson ou Chi² exact de Fischer si nécessaire).

- Analyse de survie de Kaplan-Meier (événement : décès à J90, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J90) par bras de randomisation et test du log rank.

- Modèle de Cox (événement : décès à J90, durée de survie : durée entre randomisation et soit décès soit J90) pour tenir compte des éventuels biais d'échantillonnage mis en évidence.

c. Critère de jugement secondaire : pneumopathies acquises à J28 et à J90

- **Incidence** : Répartition en fréquence absolue et relative pour les pneumopathies acquises sous ventilateur à J90 par bras de randomisation et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson ou Chi2 exact de Fischer si nécessaire).
- **Analyse de survie de Kaplan-Meier** (événement : pneumopathie acquise sous ventilateur, durée de survie : durée entre intubation et soit pneumopathie acquise soit J90 soit décès soit fin d'intubation) par bras de randomisation et test du log rank.
- **Modèle de Cox** (événement : pneumopathie acquise sous ventilateur, durée de survie : durée entre intubation et soit pneumopathie acquise soit J90 soit décès soit fin d'intubation) pour tenir compte des éventuels biais d'échantillonnage mise en évidence au paragraphe 3.
- **Taux d'incidence** : nombre de pneumopathies acquises sous ventilateur, dénominateur divisé par la durée cumulée entre intubation et soit pneumopathie acquise soit J90 soit décès soit fin d'intubation par bras de randomisation et test du Z-score.

5. Evolution journalière de la population incluse

a. De l'inclusion à J7 ou aux critères d'arrêt du DV et de sédation

- Répartition en fréquence absolue et relative par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson) pour les variables qualitatives
- Moyenne, Déviation standard, Médiane, premiers et troisièmes quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives.

b. A partir de J7 ou des critères d'arrêt du DV et de la sédation

Répartition en fréquence absolue et relative par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Pearson) pour les variables qualitatives
Moyenne, Déviation standard, Médiane, 1° et 3° quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par jour de la mesure et test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives

6. Evolution journalière par bras de randomisation

a. De l'inclusion aux critères d'arrêt du DV et de sédation

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Mantel Hanzel stratifié).
Moyenne, Déviation standard, Médiane, 1° et 3° quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère bras de randomisation et du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives

- Réglages du ventilateur (fréquence, volume courant, PEP,)
- PEPi, PEptot et Pplat
- Gaz du sang artériel
- Durée de la séance de DV

b. A partir des critères d'arrêt du DV et de la sédation

Répartition en fréquence absolue et relative pour les variables qualitatives par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'indépendance (Chi2 de Mantel Hanzel stratifié).

Moyenne, Déviation standard, Médiane, 1° et 3° quartiles, minimum, maximum, répartition en classes convenables par bras de randomisation et jour de la mesure ainsi que test de l'hypothèse d'égalité des moyennes (Analyse de variance tenant compte du critère bras de randomisation et du critère jour de la mesure) pour les variables quantitatives.

– nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches, le cas échéant ;

Le tableau 2 illustre différentes hypothèses pour calculer le nombre de sujets nécessaires vis à vis du critère de jugement principal qui est la mortalité à J28, aux risques $\alpha = 5\%$ pour une analyse et de $2,5\%$ pour deux analyses (une analyse intermédiaire) et $\beta = 10$ ou 20% . Il s'agit d'un essai de supériorité (visant à démontrer la supériorité du DV), en deux groupes parallèles, en formulation unilatérale.

Tableau avec une seule analyse et deux hypothèses α et β .

Mortalité DD (%)	Mortalité DV (%)	Réduction du risque relatif	Nombre de sujets par groupe	
			$\alpha 5\%$ $\beta 90\%$	$\alpha 5\%$ $\beta 80\%$
60	40	0,33	129	107
60	50	0,16	559	407
60	45	0,25	228	186
50	40	0,20	515	407
50	30	0,40	121	103
58	43	0,26	226	186

Tableau avec deux analyses (une intermédiaire) et deux hypothèses α et β .

Mortalité DD (%)	Mortalité DV (%)	Réduction du risque relatif	Nombre de sujets par groupe	
			$\alpha 2,5\%$ $\beta 90\%$	$\alpha 2,5\%$ $\beta 80\%$
60	40	0,33	163	127
60	50	0,16	632	489
60	45	0,25	286	223
50	40	0,20	632	489
50	30	0,40	157	123
58	43	0,26	287	223

Tableau 2. Hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur la mortalité à J28. (Schwartz D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. 4^{ème} édition. Flammarion. 1995).

Fixer la mortalité attendue des malades répondant aux critères d'inclusion du groupe de contrôle (DD) à 60% est cohérent avec les données de l'étude de Mancebo et al. et de l'étude ALIVE. On

cherchera avec le DV une réduction de mortalité de 25%, ce qui porte le nombre de sujets nécessaires à 230 par groupe.

Si l'on calcule le nombre de sujets nécessaires sur l'incidence des PAVM (critère de jugement secondaire), les hypothèses sont une incidence de PAVM au cours du SDRA estimée à 4,2 / 100 jours de ventilation et une réduction de risque relatif de 22%. Aux risques α de 0,05 et β de 0,10, le nombre de jours de ventilation par groupe est de 8 948. Pour un nombre de jours de ventilation mécanique de 10, 20, 30, le nombre de sujets nécessaires par groupe sera de 895, 447 et 298, respectivement. On retiendra donc le nombre de 230 patients analysables par groupe, soit 460 malades. Le nombre des inclusions sera augmenté à 500 afin de compenser les sorties d'études.

Il n'y a pas d'analyse intermédiaire prévue sur ce critère.

- *Degré de signification statistique prévu.*

$P = 0,025$

$\alpha = 0,05$

- *Critères statistiques d'arrêt de la recherche.*

Différence de mortalité en valeur absolue supérieure ou égale à 25% entre les deux groupes.

SUMMARY OF AMENDMENTS OF THE PROTOCOL

The protocol has been accepted on July 24, 2007 as written in the text of the paper. Listed in the first three columns from the left in the table below are the amendments requested by the investigators to the IRB after acceptance of the original protocol. The last column on the right in the table contains the date of the acceptance of the IRB for these amendments to be used.

Number	Date submission to IRB	Nature	Date and decision IRB
1	29/11/2007	<ol style="list-style-type: none"> 1. Up-dating of the 22 coinvestigators involved in the participating centers 2. Up-dating coordinates in the participating centers 3. Change two non inclusion criteria for proning : -severe facial trauma instead facial trauma -mean arterial pressure less than 65 mmHg instead of systolic arterial blood pressure less than 70 mmHg 4. to add a section about management of severe adverse events 5. up-dating information notice 	11/12/2007 favourable
2	3/03/2008	<ol style="list-style-type: none"> 1. To read in the protocol that next of kin has to be reached if not present at time of inclusion 2. Improved 	11/03/2008 favourable

		<p>patients, who are no longer sedated and are no longer prone (in the prone group) are monitored by using continuous SpO2 and a single arterial blood gas in the morning</p> <p>3. Up-dating coinvestigators involved in the participating centers</p> <p>4. Increase the number of patients up to 500 to compensate for excess in withdrawal</p>	
3	23/04/2009	Enrollment of a new centre	12/05/2005 favourable
4	6/07/2010	Updating of the coinvestigators in the participating centers	6/07/2010 favourable
5	13/09/2010	Enrollment of a new centre	14/09/2010 favourable
6	22/11/2010	Enrollment of a new centre	23/11/2010 favourable
7	10/01/2011	Updating of the coinvestigators in the participating centers	11/01/2011 favourable
8	25/01/2011	Updating of the coinvestigators in the participating centers	25/01/2011 favourable

AMENDMENTS OF THE STATISTICAL PLAN

No amendment was done.