

RESUME EN FRANÇAIS VERSION 2.0 DU 26/01/2026

Titre complet de la recherche	Évaluation d'un réglage du niveau de PEP selon le résultat d'un test de réponse à la PEP et évaluation d'une curarisation au cours du décubitus ventral dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée à sévère : un Master Protocole
Acronyme	PEPER
Investigateur coordonnateur	<i>Pr Alexandre Demoule, Service de Médecine Intensive-Réanimation, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP Paris</i>
Responsables Scientifiques	<i>Pr Laurent Papazian, Service de Médecine Intensive Réanimation, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille Pr Sami Hraiech, Service de Médecine Intensive Réanimation, AP-HM, Marseille Pr Jean-Daniel Chiche, Service de Médecine Intensive Adulte, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne</i>
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Malgré des avancées thérapeutiques notables, la mortalité du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste de 35 à 46 %. En l'absence de traitements spécifiques, délivrer une ventilation mécanique sûre reste la pierre angulaire du traitement.</p> <p>La prise en charge en réanimation des patients souffrant d'un SDRA modéré à sévère suscite encore des questions.</p> <p>Tout d'abord, si des essais randomisés contrôlés (RCT) ont montré que l'utilisation de faibles volumes courants (V_T) (6 ml/kg de poids prédict [PP]) avec pour conséquence des pressions de plateau (Pplat) limitées était associée à une meilleure survie, le V_T optimal que devrait recevoir un patient donné reste inconnu.</p> <p>La normalisation du V_T à la compliance de l'appareil respiratoire (C_{RS}), indice de la taille "fonctionnelle" des poumons, pourrait améliorer le pronostic des patients. La pression motrice ($\Delta P = P_{plat} - PEP$ totale) s'est révélée être un indicateur précis du risque de survenue de lésions pulmonaires induites par la ventilation (VILI) et de décès. Il n'a toutefois jamais été évalué si viser une ΔP basse plutôt qu'un V_T de 6 ml/kg améliorerait le pronostic. La méthode optimale de réglage de la PEP fait également débat. Une méta-analyse des trois principaux RCT a montré qu'une PEP plus élevée améliorerait la survie des patients dont le rapport PaO_2/FiO_2 était inférieure à 200 mmHg. Cependant, il n'y a pas de consensus quant au réglage optimal de la PEP chez les patients atteints de SDRA. Une stratégie reposant sur une manœuvre de recrutement agressive suivie d'une titration de la PEP visant la C_{rs} la plus élevée, sans tenir compte de la réponse individuelle des patients à la PEP, est associée à une mortalité plus élevée. Étant donné que la quantité de poumon potentiellement recrutable varie</p>

	<p>considérablement d'un patient à l'autre et qu'elle est fortement associée à la réponse à la PEP, il serait intéressant de régler le niveau de PEP selon le résultat un test de réponse à la PEP.</p> <p>Dans un premier temps, nous souhaitons évaluer une approche personnalisée du réglage du niveau de PEP largement soutenue par la littérature. Notre première hypothèse que i) les patients ayant une plus grande quantité de poumon recrutable bénéficient de niveaux de PEP plus élevés, à condition de maintenir la ΔP en dessous de 14 cmH₂O, ii) le réglage du niveau de PEP en fonction du résultat d'un test de réponse à la PEP améliore la survie, ce comparé à l'application d'une PEP basse ou haute indépendamment du résultat du test de réponse à la PEP.</p> <p>Outre la réduction du V_T et le contrôle de la P_{plat} en dessous de 30 cmH₂O, seules deux interventions ont démontré une réduction de la mortalité dans des RCT de grande envergure : une perfusion continue de 48 heures de curares à la phase aiguë du SDRA et le positionnement en décubitus ventral (DV). Si le bénéfice du DV chez les patients présentant un rapport $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg ne fait guère de doute, l'impact des curares sur la survie est plus controversé. Dans l'étude ACURASYS, un traitement précoce par le cisatracurium pendant 48 heures améliorerait la survie ajustée à 90 jours chez les patients atteints de SDRA sévère. Le bénéfice du cisatracurium était plus particulièrement saillant chez les patients présentant un rapport $PaO_2/FiO_2 < 120$ mmHg. Plus récemment, l'étude ROSE a réévalué l'impact des curares sur la mortalité en comparant, très tôt dans l'évolution d'un SDRA modéré à sévère, l'administration de cisatracurium à une prise en charge par sédation légère. La mortalité hospitalière et le nombre de jours sans ventilateur à J-90 ne différaient pas entre les deux groupes. Des différences méthodologiques importantes peuvent expliquer ces résultats contradictoires entre les études ACURASYS et ROSE. Malgré une justification solide et une utilisation très répandue dans la pratique clinique, aucune recommandation n'indique quand il convient d'instaurer une curarisation chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère et traités par DV. Notre seconde hypothèse est que l'utilisation précoce, systématique et combinée au DV des curares améliore la survie des patients atteints d'un SDRA modéré à sévère requérant un DV malgré l'optimisation des réglages de PEP</p>
Objectif et critère de jugement principal	<p>L'objectif principal de ce Master Protocole est d'évaluer le bénéfice de deux stratégies de prise en charge des patients présentant un SDRA modéré à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer si le réglage de la PEP basé sur le résultat d'un test standardisé de réponse à la PEP améliore la survie. - Evaluer si l'utilisation précoce du decubitus ventral (DV) combinée avec une curarisation systématique améliore la survie, comparativement à l'utilisation précoce du DV avec une curarisation prescrite uniquement en sauvetage.

	<p>Pour les deux interventions, le critère d'évaluation principal est la mortalité toutes causes confondues 28 jours après la randomisation.</p>
<p>Objectifs et critères de jugement secondaires</p>	<p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer si l'administration d'une PEP élevée aux seuls patients ayant un test de réponse à la PEP positif est supérieure à l'administration de niveaux de PEP ne tenant pas compte des résultats du test, ce sur un certain nombre de critères de jugement secondaires. - Évaluer si l'utilisation systématique et précoce du DV et des curares est supérieure à l'utilisation précoce et systématique du DV avec des curares prescrits uniquement en sauvetage, ce sur un certain nombre de critères de jugement secondaire. <p>Nous allons examiner ces stratégies à travers plusieurs objectifs, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets physiologiques : Évaluer l'impact des interventions sur les paramètres physiologiques tels que le PaO₂/FiO₂, l'index d'oxygénation et les paramètres ventilatoires à H24, H48, H72, ainsi que les jours 7 et 14. - Dysfonctions organiques : Évaluer le développement et la progression des dysfonctions organiques, y compris l'insuffisance rénale aiguë, la dysfonction hépatique et la compromission cardiovasculaire, à travers des évaluations détaillées du score de défaillance d'organes séquentielle (SOFA) à 24, 48 et 72 heures après l'intervention, ainsi que les jours 7 et 14. - Résultats cliniques/centrés sur le patient : Mesurer les points de terminaison cliniques tels que les taux de mortalité, les jours sans ventilateur, la durée du séjour en soins intensifs et les jours sans hospitalisation. - Objectif de sécurité : Évaluer l'occurrence de barotraumatisme et du coeur pulmonaire aigu jusqu'au jour 7. De plus, évaluer la neuromyopathie acquise en réanimation en utilisant le score du medical research council (MRC) à la sortie de l'unité de soins intensifs, un score inférieur à 48 définissant la neuromyopathie acquise en réanimation. - Utilisation d'autres procédures de secours : Enregistrer et surveiller l'utilisation d'autres procédures de secours et des curares pendant le suivi des patients. Calculer également le nombre de jours sans curares entre l'inclusion dans l'étude et le jour 7. - Utilisation de sédatifs/analgésiques : Mesurer le nombre de jours vivants et sans administration continue de sédatifs/analgésiques par voie intraveineuse au jour 7 et au jour 28 après l'intervention. Évaluer la présence de

	<p>délirium en utilisant la méthode d'évaluation de la confusion pour les soins intensifs (CAM-ICU) aux jours 14 et à la sortie de l'unité de soins intensifs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie : Évaluer l'impact des interventions sur le bien-être physique, psychologique et social des patients, en utilisant des mesures et des questionnaires validés de qualité de vie. - Objectif exploratoire : Évaluer la mortalité par hypoxémie réfractaire, acidose réfractaire et barotraumatisme dans les 7 jours. Surveiller l'initiation ou l'augmentation significative des vasopresseurs ou l'hypotension dans les 8 heures suivant la randomisation. Identifier les cas d'hypoxémie réfractaire et d'acidose sévère dans les 8 heures suivant la randomisation. <p>Critères d'évaluation secondaires communs aux deux hypothèses</p> <p>Critères de jugement physiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂/FiO₂, indice d'oxygénation et paramètres ventilatoires (VT, fréquence respiratoire, PEPtotale, Pplat, Crs) à H24, H48, H72, et aux jours 7 (J7) et 14 (J14). <p>Dysfonctions d'organes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) détaillé à H24, H48, H72, J7 et J14. <p>Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes confondues à 90 jours et à 1 an - Mortalité toutes causes confondues en réanimation et à l'hôpital - Durée de la ventilation mécanique - Jours sans ventilation à J28 (VFD28). Le nombre de jours sans ventilation est défini comme le nombre de jours entre le début de la ventilation spontanée non assistée (extubation) et le 28^{ème} jour après la randomisation, à condition que le patient survive au moins deux jours consécutifs après le début de la ventilation non assistée et respire de façon non assistée jusqu'au 28^{ème} jour. Si un patient est ré-intubé puis respire à nouveau sans assistance jusqu'au 28^{ème} jour, les VFD seront comptabilisés à partir de la fin de la dernière période de ventilation mécanique, jusqu'au 28^{ème} jour. Une période de ventilation mécanique de moins de 24 heures et dans le cadre d'une intervention chirurgicale n'est pas prise en compte dans le calcul des VFD. Si un patient reste sous ventilation mécanique au 27^{ème} jour ou décède avant le 28^{ème} jour, les VFD seront égales à zéro. Les patients transférés dans un autre hôpital ou un autre établissement de soins de santé
--	--

	<p>seront suivis jusqu'au 28ème jour pour quantifier ce critère de jugement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital - Jours sans réanimation à J28 - Jours sans hospitalisation à J28 et J90 <p>Critères de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survenue d'un barotraumatisme dans les 7 premiers jours, défini comme un pneumothorax, un emphysème sous-cutané, un pneumomédiastin ou un pneumatocèle de plus de 2 cm détecté lors d'un examen d'imagerie - Apparition d'un cœur pulmonaire aigu dans les 7 premiers jours, défini par l'association d'un rapport des diamètres ventriculaire droit/gauche supérieur à 0,6 et d'un septum paradoxal - Déficit locomoteur acquis en réanimation, définie par un score du Medical Research Council (MRC) < 48 à la sortie de la réanimation <p>Utilisation de procédures de sauvetage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation (jours) de procédures de sauvetage telles que monoxyde d'azote inhalé, l'almitrine, l'époprosténol, l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), l'élimination extracorporelle du CO₂ (ECCO₂R) - Utilisation de curares durant les 3 premiers jours suivant l'inclusion - Utilisation de curares chez les patients inclus dans le bras « sauvetage » de la seconde randomisation - Jours sans curares entre l'inclusion et le 7^{ème} jour <p>Utilisation de sédatifs et d'analgésiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de jours en vie et sans administration intraveineuse continue de sédatifs/analgésiques au 7^{ème} et au 28^{ème} jour - Présence d'une confusion (CAM-ICU) au 14^{ème} jour et à la sortie de réanimation - Évaluation de la remémoration de la curarisation, à l'aide d'un questionnaire de Brice modifié. <p>Qualité de vie à 1 an :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autonomie, évaluée par le score ADL (Activities of Daily Living) - Qualité de vie, évaluée par le score l'EuroQOL (EQ-5D-5L) - Etat de stress post-traumatique (PTSD), évalué à l'aide de l'échelle IES-R (Impact Event Scale-Revised). - Retour ultérieur au travail. Statut de retour au travail : questionnaire de l'étude Improving Care of ALI Patients (ICAP) statut d'emploi - Dysfonction cognitive, évaluée par le score T-MOCA - Lieu de résidence
--	--

	<p>Critères de jugement exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès avec hypoxémie réfractaire dans les 7 jours, définie comme $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg en dehors d'un incident lié aux soins - Décès avec acidose réfractaire dans les 7 jours - Décès par barotraumatisme dans les 7 jours - Nécessité de commencer ou d'augmenter de 30% les vasopresseurs ou hypotension ($\text{Pam} < 60$ mmHg) dans les 8 heures suivant la première randomisation - Hypoxémie réfractaire dans les 8 heures suivant la randomisation, définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg pendant plus d'une heure - Acidose sévère ($\text{pH} < 7,10$) dans les 8 heures suivant la randomisation
Schéma de l'essai	<p>Master protocole, comprenant deux essais cliniques randomisés, contrôlés, avec des plans adaptatifs bayésiens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Première randomisation avec 3 bras parallèles (premier rapport 1:1:1) <ul style="list-style-type: none"> A. Distension minimale B. Recrutement maximal C. Stratégie de ventilation guidée par le résultat du test de réponse à la PEP - Deuxième randomisation dans les 4 à 72 heures, si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reste < 150 mmHg, avec deux bras parallèles (ratio 1:1) <ul style="list-style-type: none"> 1. Curarisation systématique et précoce 2. Curarisation de sauvetage
Population	Patients à la phase initiale d'un SDRA modéré à sévère
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion dans les 96 heures suivant l'admission en réanimation et dans les 72 heures suivant l'intubation endotrachéale pour la première randomisation. La 2^{de} randomisation devra avoir lieu dans les 72 heures suivant la première. - Patients répondant à la définition du SDRA de Berlin avec une hypoxémie caractérisée par <ul style="list-style-type: none"> o pour la première randomisation : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg avec une PEP ≥ 5 cmH₂O et une $\text{FiO}_2 \geq 0,6$, un V_T de 6 ml/kg PBW et niveau de sédation permettant d'ajuster les réglages de la ventilation mécanique. o pour la deuxième randomisation : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg avec des réglages de la ventilation mécanique indiqués par le résultat de la première randomisation, confirmés par deux analyses des gaz du sang artériels séparées par un intervalle de temps de 4 heures (en dehors des situations d'urgence, dans les 72 h suivant la première randomisation). - Consentement éclairé signé <ul style="list-style-type: none"> o par le patient

	<ul style="list-style-type: none"> ○ ou par un membre de la famille/une personne de confiance si son état ne lui permet pas d'exprimer son consentement par écrit selon l'article de loi L. 1111-6 ○ ou dans une situation d'urgence et en l'absence de membres de la famille/personne de confiance, le patient peut être enrôlé. Le consentement à participer à la recherche sera demandé au patient dès que son état lui permettra d'exprimer son consentement. <p>- Couverture par l'assurance maladie</p>
Critères de non inclusion	<p>Les patients qui répondent à l'un des critères suivants ne seront pas inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge < 18 ans - Grossesse connue ou allaitement en cours - Participation à d'autres études interventionnelles qui évaluent les réglages du ventilateur et l'utilisation des curares au stade initial du SDRA - Pression intracrânienne > 30 mmHg ou pression de perfusion cérébrale < 60 mmHg - Maladie respiratoire chronique sévère nécessitant une oxygénothérapie de longue durée ou une ventilation mécanique à domicile (à l'exception de la CPAP/BIPAP pour un syndrome d'apnées du sommeil) - Pneumonie infiltrante diffuse chronique - Perfusion continue de curares au moment de l'inclusion - Antécédents d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique à un curare - Maladie neuromusculaire susceptible de potentialiser le blocage neuromusculaire ou d'entraver la ventilation spontanée : sclérose latérale amyotrophique, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave, lésion médullaire ≥ C5 - Patients sous ECMO ou toute autre technique d'élimination extracorporelle du CO₂ - Drépanocytose - Poids corporel réel > 1 kg/cm de taille - Hépatopathie chronique sévère définie par un score de Child-Pugh ≥ 12 - Pneumothorax lors de la randomisation - Durée restante estimée de la ventilation mécanique < 48 heures - Score SAPS II >75 au moment de l'admission en réanimation ou survie estimée à moins de deux mois - Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques - Patients privés de liberté ou majeurs protégés - Fracture vertébrale instable
Interventions	<p>Première partie de l'essai, bras intervention : choix de la stratégie de ventilation (recrutement maximal ou distension minimale) selon les résultats du test de réponse à la PEP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Si le résultat du test ne montre pas de réponse à la PEP, une ventilation visant une distension minimale sera appliquée. Cette ventilation suivra strictement le protocole

	<p>d'intervention utilisé dans l'essai ARMA (The ARDS Network, NEJM 2000), à savoir une ventilation assistée en volume contrôlé (VAC) avec $V_T = 6$ mL/kg PP et $P_{plat} \leq 30$ cmH₂O et un réglage du niveau de PEP reposant sur la table basse FiO_2/PEP, jusqu'à ce que les critères de sevrage soient remplis.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Si le résultat du test montre une réponse à la PEP, une stratégie de ventilation à recrutement maximal sera appliquée. Les patients seront ventilés en VAC avec un VT initialement réglé à 6 ml/kg PP et la PEP la plus élevée possible pour obtenir une $P_{plat} = 27$ cmH₂O. La ΔP sera ensuite mesurée et le V_T sera éventuellement réduit (par paliers de 0,5 mL/kg) afin de viser une $\Delta P \leq 14$ cmH₂O. <p>Deuxième partie de l'essai, bras intervention : les curares seront administrés dès que possible après la randomisation et au plus tard 6 heures après la deuxième randomisation. Les curares seront administrés pendant 48 h mais pourront être arrêtés précocement si le rapport PaO_2/FiO_2 est ≥ 150 mmHg avec une PEEP ≤ 12 cmH₂O et une $P_{plat} \leq 28$ cmH₂O lorsque le patient est mis en decubitus dorsal.</p>
Bras contrôle	<p>Première partie de l'essai, bras contrôle : stratégie de ventilation (recrutement maximal ou distension minimale) selon les soins de routine.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Distension minimale :</i> la ventilation suivra strictement le protocole d'intervention utilisé dans l'essai ARMA (The ARDS Network, NEJM 2000), à savoir une ventilation assistée en volume contrôlé (VAC) avec $V_T = 6$ mL/kg PP et $P_{plat} \leq 30$ cmH₂O et un réglage du niveau de PEP reposant sur la table basse FiO_2/PEP, jusqu'à ce que les critères de sevrage soient remplis. ○ <i>Recrutement maximal :</i> Les patients seront ventilés en VAC avec un VT initialement réglé à 6 ml/kg PP et la PEP la plus élevée possible pour obtenir une $P_{plat} = 27$ cmH₂O. La ΔP sera ensuite mesurée et le VT sera éventuellement réduit (par paliers de 0,5 mL/kg) afin de viser une $\Delta P \leq 14$ cmH₂O. <p>Deuxième partie de l'essai, bras contrôle : les curares ne seront utilisés qu'en sauvetage si la P_{plat} dépasse 30 cmH₂O pendant au moins 10 minutes malgré l'augmentation des doses de sédatifs et la diminution du VT (tout en maintenant un pH $> 7,20$) et de la PEP par palier de 2 cmH₂O (uniquement si le pH $\leq 7,20$) si cela est toléré.</p>
Interventions ajoutées par l'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Deux randomisations successives - Un test de réponse à la PEP sera réalisé chez tous les patients inclus. La Crs, le rapport PaO_2/FiO_2 et la $PaCO_2$ seront d'abord mesurés avec une PEP de 5 cmH₂O, puis une manœuvre de recrutement alvéolaire sera effectuée et la PEP sera augmentée de 5 à 15 cmH₂O, le VT étant maintenu à 6 mL/kg PP. Après 20 minutes, les

	<p>investigateurs mesureront à nouveau le rapport PaO₂/FiO₂, PaCO₂ et CRS.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les centres participants aux études ancillaires, pour évaluer la corrélation avec le test de réponse à la PEP, le rapport R/I sera évalué, la distribution de la ventilation sera étudiée par tomographie d'impédance électrique et le volume pulmonaire en fin d'expiration sera mesuré (ventilateurs de marque GE uniquement). Les relations entre l'aspect de la radiographie thoracique et l'effet d'une PEP élevée sur les échanges gazeux seront également évaluées. - Après la deuxième randomisation, dans le groupe contrôle, la sédation sera ajustée pour assurer une synchronisation patient-ventilateur cliniquement acceptable, et les curares ne seront utilisés que comme solution de secours (cf critères supra). - Visites aux jours 90, 180 et 360 - Les questionnaires à réaliser aux jours 180 et 360. - Test de grossesse sanguin ou urinaire.
Bénéfices attendus pour les patients et la société	<p>Avec près de 1,2 million de décès annuels dans le monde, le SDRA est un problème majeur de santé publique. Toute intervention susceptible de réduire la mortalité, la durée de ventilation mécanique et le recours à des thérapies de sauvetage coûteuses aurait des impacts humains, sociaux et financiers, ce qui justifie pleinement les recherches dans ce sens. Le SDRA est également associé à des séjours prolongés en réanimation et à l'hôpital, à des coûts hospitaliers élevés et à une morbidité importante. Les survivants d'un SDRA présentent une limitation à l'exercice, des séquelles physiques et psychologiques, une diminution de la qualité de vie physique et sollicitent plus fortement le système de santé au prix de dépenses plus élevées. Moins de 50 % de ces patients ont repris un travail normal un an après un SDRA. Nous pensons qu'une approche personnalisée de la ventilation mécanique et l'utilisation précoce de curares en association avec le DV réduiront la mortalité, le délai de résolution du SDRA, la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation et à l'hôpital. Nous pensons également qu'une telle approche réduira le risque de lésions pulmonaires induites par la ventilation et de complications mettant en jeu le pronostic vital.</p>
Risques ajoutés par l'essai	<p>Les interventions étudiées dans le cadre de l'étude ne comportent pas de risque supplémentaire significatif par rapport aux soins habituels prodigués aux patients atteints d'un SDRA modéré à sévère dans les unités de soins intensifs. Les risques suivants sont associés aux différentes stratégies : pneumothorax, pneumomédiastin, emphysème sous-cutané,</p>

	<p>hypoxémie réfractaire, acidose sévère, cœur pulmonaire aigu, anaphylaxie due à l'utilisation de curares, et retrait accidentel du cathéter ou de la sonde endotrachéale pendant le DV.</p> <p>Les risques associés au test de réponse à la PEP sont le barotraumatisme et une diminution de la pression artérielle.</p> <p>Le niveau de risque de l'étude : B</p>
Nombre de participants	1200 patients
Nombre de centres	48 centres
Durée de l'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Période d'inclusion : 36 mois - Période de participation (traitement et suivi) : 360 jours - Durée totale : 48 mois - Les patients ne pourront participer à aucun autre essai thérapeutique interventionnel pendant 28 jours.
Nombre d'inclusion attendues par centre et par mois	0,69 patient par centre et par mois
Analyses statistiques	<p>Pour la première randomisation, un schéma d'enrichissement bayésien avec randomisation adaptative selon la réponse sera utilisé pour évaluer le critère de jugement principal (mortalité à J28). Des analyses intermédiaires seront effectués tous les 300 patients pour mettre en évidence une efficacité précoce de l'intervention et une mise à jour des probabilités d'allocation de randomisation sera effectuée. Concernant la deuxième randomisation, le critère de jugement principal sera évalué à partir d'un test du khi-deux stratifié sur les résultats de la première randomisation.</p> <p>Les critères secondaires seront évalués lors de l'analyse terminale. Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter (ITT).</p>
Financements	Ministère de la santé, PHRC National 2020

Commenté [ZA1]: A voir

Commenté [ZA2]: A voir