



## PEPER

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

Code projet : **APHP240459** / IDRCB N° 2024-A01624-43

Protocole version N°3.0 du 26/01/2026

Karine SEYMOUR – Référent projet – DRCI siège  
Anissa ZAROUR – Référent projet – DRCI URC



## Investigateur principal coordonnateur

### Pr Alexandre Demoule

Service de Médecine Intensive – Réanimation – SRPR  
Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière  
Tél : +33 1 42 16 78 88 ; Secrétariat : + 33 1 42 16 77 61  
Email : [alexandre.demoule@aphp.fr](mailto:alexandre.demoule@aphp.fr)

## Responsables scientifiques

### Pr Sami HRAIECH

Service de Médecine Intensive Réanimation  
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille  
Tel. + 33 4 91 96 58 36  
Email: [sami.hraiech@ap-hm.fr](mailto:sami.hraiech@ap-hm.fr)

### Pr Jean-Daniel CHICHE

Service de Médecine Intensive Adulte  
CHUV – Lausanne  
Tel. + 41 79 556 23 93  
Email: [Jean-Daniel.Chiche@chuv.ch](mailto:Jean-Daniel.Chiche@chuv.ch)

### Pr Laurent PAPAIZIAN

Médecine Intensive Réanimation  
Centre Hospitalier de Bastia – Ospedale di Bastia  
Aix-Marseille Université  
Tel. + 33 4 95 591 039  
Email: [laurent.papazian@ch-bastia.fr](mailto:laurent.papazian@ch-bastia.fr)

## Contacts

2

## Promoteur

AP-HP et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI). Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefau

### Référent projet DRCI-Siège:

#### Karine SEYMOUR

Tél : 01 44 84 17 48  
Email: [karine.seymour@aphp.fr](mailto:karine.seymour@aphp.fr)

## Structure chargée de la recherche

Unité de Recherche Clinique (URC) . Hôpital Saint-Louis

### Référent projet DRCI-URC :

#### Anissa ZAROUR

URC Saint-Louis  
Tel : 01 42 49 42 19  
Email: [anissa.zarour@aphp.fr](mailto:anissa.zarour@aphp.fr)

## Coordinateur d'études cliniques

### CEC URC Saint Louis: Malika BERZANE

Email: [malika.berzane@aphp.fr](mailto:malika.berzane@aphp.fr) / Tel : 01 42 38 53 19

### CEC APHM: Frédérique DURIEUX

Email: [frederique.durieux@ap-hm.fr](mailto:frederique.durieux@ap-hm.fr)

## Attaché de Recherche Clinique

### Matthieu CAILLET/ Moncef BELAID

ARC URC Saint-Louis: Tel : 01 42 38 50 97

Email: [matthieu.caillet2@aphp.fr](mailto:matthieu.caillet2@aphp.fr)

Courriel : [moncef.belaid@aphp.fr](mailto:moncef.belaid@aphp.fr)

ARC APHM: Tél : 04.91.38.25.80

Nina ROYER. Email: [nina-royer@ap-hm.fr](mailto:nina-royer@ap-hm.fr)

Grace TSHIELA-KALOMBO : [grace.tshiela-kalombo@ap-hm.fr](mailto:grace.tshiela-kalombo@ap-hm.fr)

Hanin KAPUCU : [hanim.kapucu@ap-hm.fr](mailto:hanim.kapucu@ap-hm.fr)



# Sommaire

- » 1. Justificatif de l'étude
2. Caractéristiques de l'étude
3. Objectif de l'essai et critère de jugement principal
4. Objectifs et critères d'évaluation secondaires
5. Critères d'inclusion / Critères de non inclusion
6. Modalités de randomisation et stratégie thérapeutique.
7. Déroulement de l'étude.
8. Flow chart
9. Arrêt de traitement / sortie d'étude
10. Pharmacovigilance
11. BPC / Réglementaire
12. Recueil des données eCRF

**PEPER**



# 1 » Rationnel de l'étude

## Interventions réduisant la mortalité dans le SDRA

- Limiter le volume courant à 6mL/kg
- Maintenir la pression de plateau < 30 cmH<sub>2</sub>O
- Séances de décubitus ventral si PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg

## Questions non résolues

- Pour quels patients faut-il régler un niveau de PEP élevé ?
- L'administration de curares est elle bénéfique, notamment en association au DV ?

PEPER



# 1 » Rationnel de l'étude

## Interventions réduisant la mortalité dans le SDRA

- Limiter le volume courant à 6mL/kg
- Maintenir la pression de plateau < 30 cmH<sub>2</sub>O
- Séances de décubitus ventral si PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg

## Questions non résolues

- Pour quels patients faut-il régler un niveau de PEP élevé ?
- L'administration de curares est elle bénéfique, notamment en association au DV ?

PEPER

## Nos deux hypothèses

1. Adapter le niveau de PEP au potentiel de recrutement, évalué par un test de réponse à la PEP, améliore le pronostic
2. L'administration précoce et systématique de curares en association au DV (si PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg) améliore le pronostic



## Caractéristiques de l'étude

PEPER

Type d'étude	« Master protocol » combinant deux essais hors produits de santé, randomisés, en ouvert Recherche interventionnelle de risque B comprenant deux essais cliniques randomisés, contrôlés avec des plans adaptatifs bayésiens.
Nombre de centres participants	Multicentrique (60)
Nombre de patients inclus	1200
Population concernée	Patients à la phase initiale d'un SDRA modéré à sévère
Durée d'inclusion	36 mois
Durée de participation du patient (sélection + traitement + suivi)	12 mois
Durée totale de l'étude (Inclusion + participation)	48 mois
Nombre de patient par mois et par centre	0.55 par site et par mois .
Avis favorable CPP	08/10/2024
Autorisation CNIL	04/12/2024



## Objectif principal :

Evaluer le bénéfice de deux stratégies de prise en charge des patients présentant un SDRA modéré à sévère ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ ) en :

➤ **Première randomisation** : évaluant si l'administration d'une PEP élevée aux seuls patients ayant un test de réponse à la PEP positif est supérieure à une stratégie ne tenant pas compte du test de réponse à la PEP

PEPER

➤ **Deuxième randomisation** : évaluant si, **chez les patients ayant toujours un  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$  et donc nécessitant des séances de DV**, l'utilisation combinée précoce et systématique des curares est supérieure à des curares prescrits exclusivement en sauvetage.

### Critère d'évaluation principal :

➤ **Mortalité toutes causes confondues 28 jours** après la randomisation.



## Objectifs secondaires :

- **Paramètres physiologiques** : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et paramètres ventilatoires à H24, H48, H72, ainsi qu'aux jours 7 et 14
- **Dysfonctions d'organes** : rénale, hépatique et cardiovasculaire
- **Tolérance** : barotraumatisme, cœur pulmonaire aigu et faiblesse acquise en réanimation
- **Utilisation de procédures de sauvetage** : utilisation d'autres procédures de secours et des NMBAs. Calculer également le nombre de jours sans relaxants musculaires entre l'inclusion dans l'étude et le jour 7
- **Utilisation de sédatifs/analgésiques** : nombre de jours vivants et sans sédatifs/analgésiques en continu par voie intraveineuse, confusion (CAM-ICU)
- **Critères d'efficacité clinique** : mortalité, jours sans ventilation et durée d'hospitalisation
- **Qualité de vie** : Évaluer l'impact des interventions sur le bien-être physique, psychologique et social des patients, en utilisant des questionnaires validés de qualité de vie
- **Objectifs exploratoires** : 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.

PEPER



## Etudes ancillaires

- Influence de la morphologie pulmonaire sur le test de réponse à la PEP
- Comparaison du test de réponse à la PEP évalué dans l'essai au ratio R/I
- Comparaison du test de réponse à la PEP évalué dans l'essai aux variations du volume de fin d'expiration (pour les centres équipés de ventilateur GE)
- Distribution de la ventilation par la tomographie d'impédance électrique
  - Pour les centres équipés d'un tomographe d'impédance électrique

**PEPER**



## Critères d'éligibilités/ Critères d'inclusion

### ✓ Délais

- Première randomisation : dans les **96 heures suivant l'admission en réanimation et dans les 72 heures suivant l'intubation** endotrachéale
- Deuxième randomisation : jusqu'à **72 heures qui suivent la première randomisation.**

### ✓ SDRAselon la définition de Berlin avec une hypoxémie caractérisée par

- Première randomisation : rapport  **$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$**  avec une **PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$**  et une  **$\text{FiO}_2 \geq 0,6$** , un  $\text{V}_T$  de 6 ml/kg PBW et un niveau de sédation permettant d'ajuster les réglages de la ventilation mécanique.
- Deuxième randomisation : au moins une heure après application des réglages de la ventilation mécanique indiqués par le résultat de la première randomisation et jusqu'à 72 h suivant la première randomisation,
  - **$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$**  sur 2 gaz du sang artériels séparés par un intervalle de **4 heures** OU
  - **$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$**  sur 2 gaz du sang artériels séparés par un intervalle de **2 heures** OU
  - **$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$**  sur 2 gaz du sang artériels séparés par un intervalle de **1 heure**

### ✓ Consentement éclairé signé

- par le patient *OU*
- par un membre de la famille/une personne de confiance si son état ne lui permet pas d'exprimer son consentement par écrit *OU*
- ou dans une situation d'urgence et en l'absence de membres de la famille/personne de confiance,

### ✓ Couverture par l'assurance maladie

PEPER



# Critères d'éligibilités/ Critères de non inclusion



- 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'apnée du sommeil)
- Pneumonie infiltrante diffuse chronique
- Patients sous ECMO ou toute autre technique d'élimination extracorporelle du CO<sub>2</sub>
- Hépatopathie chronique sévère définie par un score de Child-Pugh  $\geq 12$
- Durée restante estimée de la ventilation mécanique  $< 48$  heures
- Poids corporel réel  $> 1$  kg/cm de taille
- Drépanocytose
- Pneumothorax lors de la randomisation
- Pression intracrânienne  $> 30$  mmHg ou pression de perfusion cérébrale  $< 60$  mmHg

- Fracture vertébrale instable
- 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  $\geq C5$
- Perfusion continue de curares au moment de l'inclusion
- Antécédents d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique à un curare
- 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
- Grossesse connue ou allaitement en cours
- Âge  $< 18$  ans
- Patients privés de liberté ou majeurs protégés
- Participation à d'autres études interventionnelles qui évaluent les réglages du ventilateur et l'utilisation des curares au stade initial du SDRA

PEPER



# »» 5

## Modalités de randomisation et stratégies thérapeutiques »»



## Modalités de la 1ère randomisation

- **1<sup>ère</sup> Randomisation** dès que les critères d'inclusion et de non-inclusion sont remplis. **Répartition des patients en 3 groupes à l'insu de l'investigateur par l'interface de randomisation (Cleanweb)**
  - ❖ Stratégie de distension minimale
  - ❖ Stratégie de recrutement maximal
  - ❖ Stratégie de distension minimale ou de recrutement maximal **en fonction du résultat** du test de réponse à la PEP

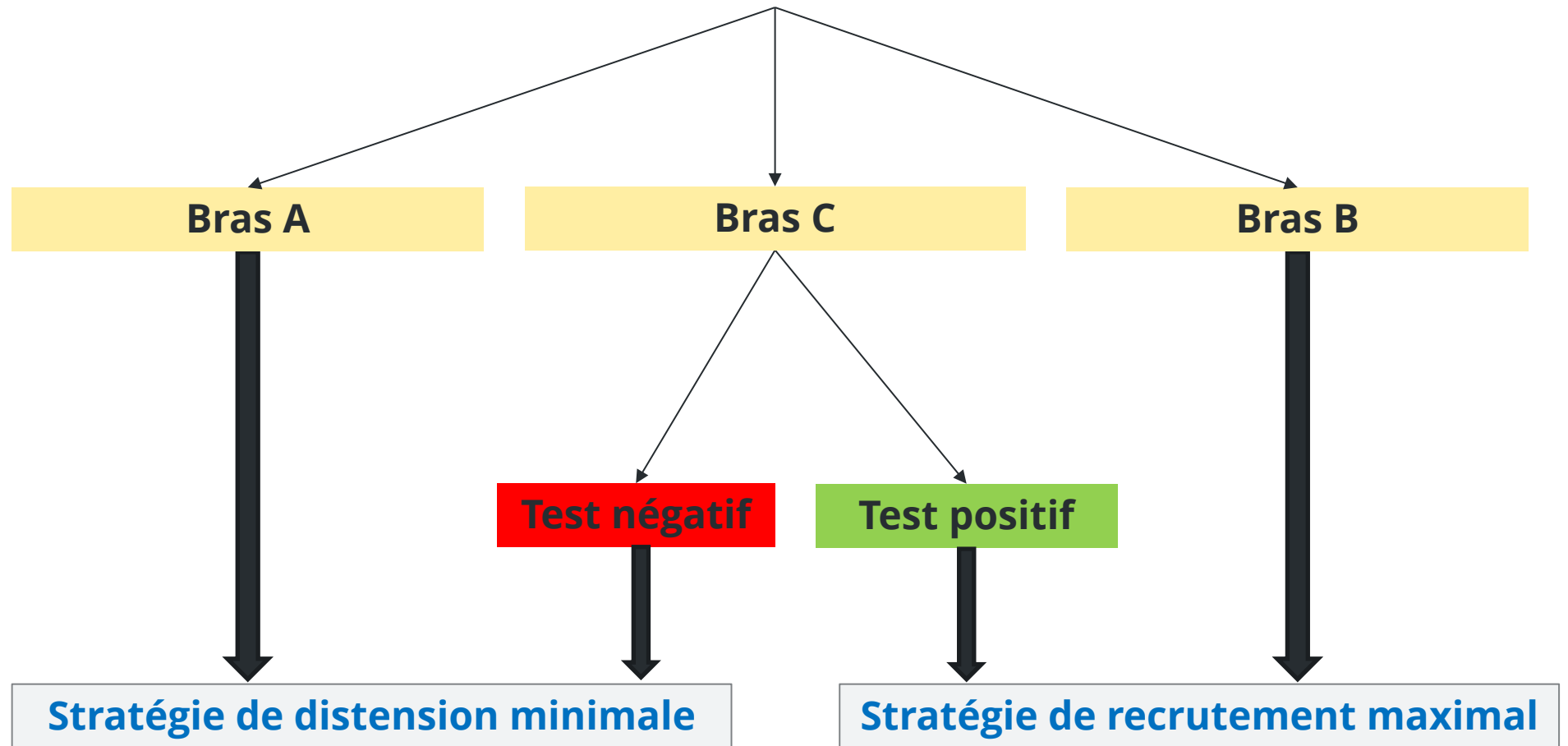
### PEPER

- **Réalisation du test de réponse à la PEP**
- Documentation des résultats du test dans CleanWeb qui calculera directement le résultat du test
- **Cleanweb indique la stratégie à adopter : distension minimale ou recrutement maximal**



PEPER

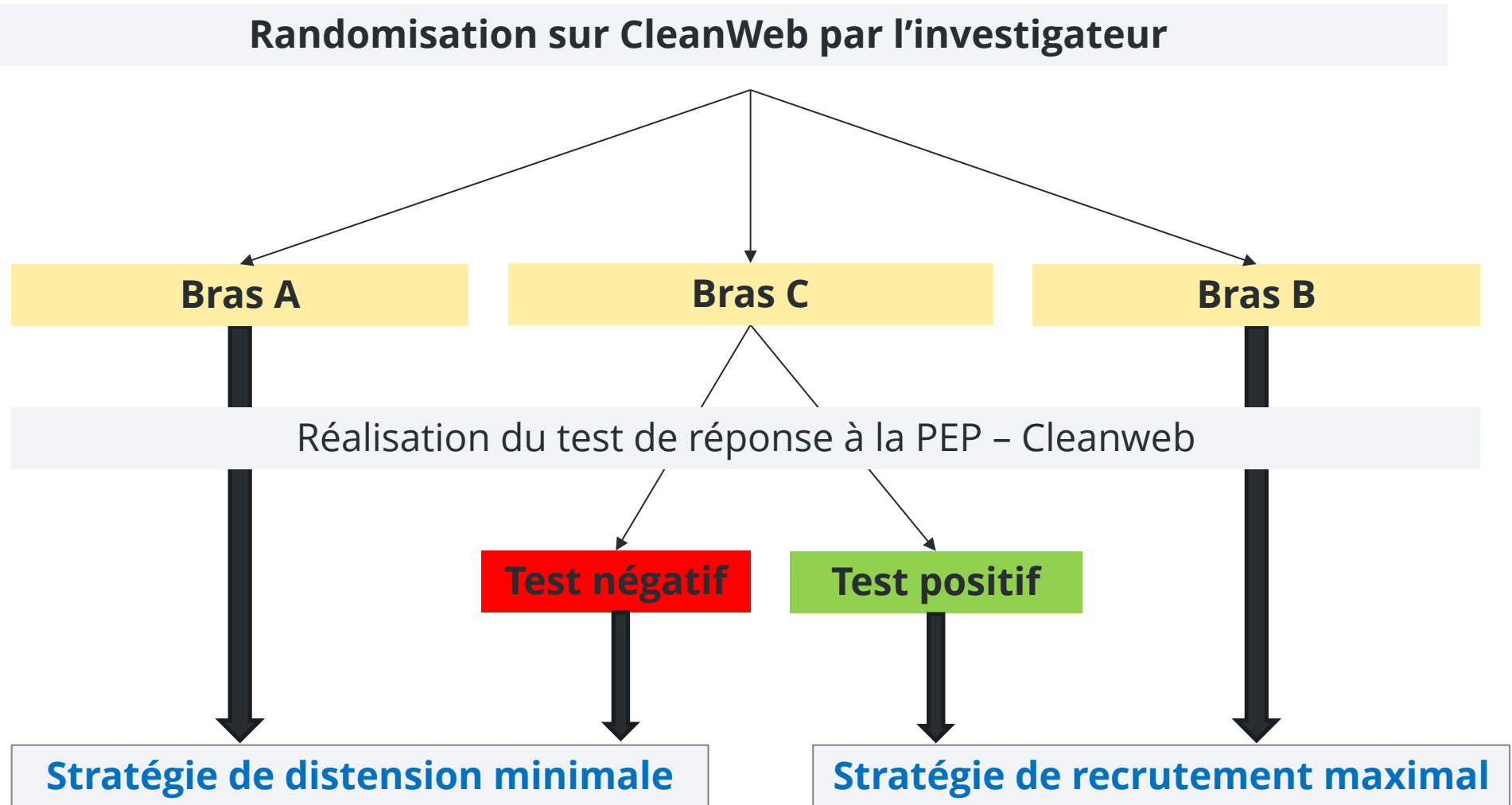
## Randomisation sur CleanWeb par l'investigateur





- Etape Visible par l'investigateur 
- Etable Non visible par l'investigateur 



PEPER



- Etape Visible par l'investigateur 
- Etape Non visible par l'investigateur 



## Le test de réponse à la PEP en pratique



- Délai **de 1 à 2 h max** entre randomisation et fin du test : contrainte organisationnelle
- **Déroulement du test :**
  1. Ventilation avec PEP = 5 cmH<sub>2</sub>O et  $V_T = 6$  ml/kg de poids prédit pendant au moins 20 min
  2. Après 20 minutes: 1<sup>er</sup> gaz du sang et recueil de  $P_{plat}$
  3. Manœuvre de recrutement : PEP = 15 cmH<sub>2</sub>O,  $V_T$  tel que  $P_{plat} = 45$  cmH<sub>2</sub>O, FR = 10/min et I/E = 1/1, pendant 1 minute
  4. Maintien de la PEEP à 15 cmH<sub>2</sub>O, diminution du  $V_T$  à 6 ml/kg poids prédit, retour des autres réglages du ventilateur à leur valeur initiale
  5. Après 20 minutes : 2<sup>ème</sup> gaz du sang et recueil de  $P_{plat}$

# Stratégie ventilatoire après randomisation.



**FiO<sub>2</sub> tel que**

PaO<sub>2</sub> = 65 - 90 mmHg **ou** SpO<sub>2</sub> = 90 % - 96 %

## Distension minimale

- **Objectif de la stratégie** : ajustement de la PEP en fonction de la FiO<sub>2</sub> (*elle-même adaptée à la PaO<sub>2</sub>*)
- **Modalités pratiques** :
  1. Régler le V<sub>T</sub> à 6mL/kg
  2. Régler la PEP selon une table PEP / FiO<sub>2</sub>

## PEPER

Fraction of Inspired Oxygen (FiO<sub>2</sub>)

	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
Control PEEP ranges, cm H <sub>2</sub> O	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24

3. Maintenir P<sub>plat</sub> < 30 cmH<sub>2</sub>O. En cas de P<sub>plat</sub> excessive :
  1. Diminution de la PEP jusqu'à un minimum de 5 cmH<sub>2</sub>O
  2. Réduction du V<sub>T</sub> à 5 mL/Kg puis 4 mL/kg
4. Surveillance et ajustement de PEP et FiO<sub>2</sub>

# Stratégie ventilatoire après randomisation.



**FiO<sub>2</sub> tel que**

PaO<sub>2</sub> = 65 - 90 mmHg **ou** SpO<sub>2</sub> = 90 % - 96 %

## Distension minimale

- **Objectif de la stratégie** : ajustement de la PEP en fonction de la FiO<sub>2</sub> (*elle-même adaptée à la PaO<sub>2</sub>*)
- **Modalités pratiques** :
  1. Régler le V<sub>T</sub> à 6mL/kg
  2. Régler la PEP selon une table PEP / FiO<sub>2</sub>

PEPER

Fraction of Inspired Oxygen (FiO<sub>2</sub>)

	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
Control PEEP ranges, cm H <sub>2</sub> O	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24

3. Maintenir P<sub>plat</sub> < 30 cmH<sub>2</sub>O. En cas de P<sub>plat</sub> excessive :
  1. Diminution de la PEP jusqu'à un minimum de 5 cmH<sub>2</sub>O
  2. Réduction du V<sub>T</sub> à 5 ml/Kg puis 4 ml/kg
4. Surveillance et ajustement de PEP et FiO<sub>2</sub>

## Recrutement maximal

- **Objectif de la stratégie** : atteindre la PEP maximum tolérable par l'appareil respiratoire
- **Modalités pratiques** :
  1. Régler le V<sub>T</sub> à 6mL/kg
  2. Augmenter la PEP jusqu'à ce que P<sub>plat</sub> = 27 cmH<sub>2</sub>O
  3. En cas de pression motrice (P<sub>plat</sub> – PEP) > 14 cmH<sub>2</sub>O => diminution du V<sub>T</sub> par palier de 0,5mL/Kg
  4. Surveillance et ajustement des pressions minimum deux fois par jours



# Modalité de 2ème randomisation

- Condition pour la deuxième randomisation :

⇒ Le 1<sup>er</sup> GdS qualifiant peut être fait dès une heure après le réglage de la PEP issu de la première randomisation

- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg** sur 2 GDS artériels à **4h** d'intervalle **OU**
- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <80 mmHg** sur 2 GDS artériels à **2h** d'intervalle **OU**
- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <50 mmHg** sur 2 GDS artériels à **1h** d'intervalle

⇒ Si PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 150 mmHg → traitement sans DV ni curares,

- **PEPER**

- Randomisation dans les 72H suivant la première randomisation (screening au moins /12h)

- Randomisation en 2 groupes

- Décubitus ventral + **curares systématique dans les 48 premières heures**
- Décubitus ventral + **curares uniquement en sauvetage**

=> Sédation profonde initiale dans les deux groupes

- Délai d'initiation du traitement après la randomisation : **6 heures.**



# Comparaison entre les deux bras



## Curarisation bras curares systématiques

- De préférence, cisatracurium
- Posologie
  - selon monitoring par Train Of Four
  - ou 37,5 mg/h si pas de TOF (posologie ACURASYS)
- Durée prévue de 48 heures
- Possibilité d'arrêter plus tôt si  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$  mmHg sous PEP  $\leq 12$  cmH<sub>2</sub>O et  $\text{Pplat} \leq 28$  cmH<sub>2</sub>O pendant au moins 4 heures en DD

PEPER



# Comparaison entre les deux bras



## Curarisation bras curares systématiques

- De préférence, cisatracurium
- Posologie
  - selon monitoring par Train Of Four
  - ou 37,5 mg/h si pas de TOF (posologie ACURASYS)
- Durée prévue de 48 heures
- Possibilité d'arrêter plus tôt si  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$  mmHg sous PEP  $\leq 12$  cmH<sub>2</sub>O et  $\text{P}_{\text{plat}} \leq 28$  cmH<sub>2</sub>O pendant au moins 4 heures en DD

## Curarisation de sauvetage bras contrôle

- $\text{P}_{\text{plat}} > 30$  cmH<sub>2</sub>O pendant >10 minutes malgré
  - augmentation de la sédation
  - baisse du  $V_T$  (avec maintien du pH > 7.20)
  - baisse de la PEP par pallier de 2 cmH<sub>2</sub>O (uniquement si pH  $\leq 7.20$ ) et selon tolérance
- Bolus de curare en première intention
- Si nécessité de bolus répétés, curarisation continue possible

PEPER



# Curares & Décubitus ventral – critères d'arrêt



## R2 – groupe Curarisation précoce

- Pendant 48 heures
- Interruption prématurée possible si  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150 \text{ mmHg}$  avec  $\text{PEP} \leq 12 \text{ cmH}_2\text{O}$  et une  $\text{P}_{\text{PLAT}} \leq 28 \text{ cmH}_2\text{O}$  alors que le patient est en décubitus dorsal pendant au moins 4 h.
- Si l'oxygénation se détériore significativement ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120 \text{ mmHg}$ ) après l'arrêt des curares, la curarisation doit être reprise.

PEPER

## R2 – groupe Curarisation rescue

- Uniquement si  $\text{P}_{\text{PLAT}} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  pendant au moins 10 min malgré l'augmentation des doses de sédatifs, la diminution de  $V_T$  (tout en maintenant un  $\text{pH} > 7,20$ ) et une diminution de la PEP de 2  $\text{cmH}_2\text{O}$  (si  $\text{pH} \leq 7,20$ )
- Utilisation la plus courte possible, avec une interruption minimale de la perfusion toutes les 24 heures

## Décubitus ventral (séances $\geq 16\text{h}$ )

- Arrêt possible si i)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150 \text{ mmHg}$  (en décubitus dorsal) pendant 4h avec une  $\text{PEP} \leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$  et une  $\text{FiO}_2 \leq 0.6$ , ii) une diminution du  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 20 \%$  pendant la séance pour 2 séances consécutives, iii) complication grave



# Stratégie de sevrage - 1



Après 48h, si  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$  mmHg avec une  $\text{FiO}_2 < 0.6$ , possibilité d'initier le protocole de sevrage en 3 étapes

## Step 1. Sevrage de la PEP

- Régler la  $\text{FiO}_2$  0.4 et baisser la PEP à 8 cmH<sub>2</sub>O (sur 20-30 min)
- Si désaturation persistante ( $\text{SpO}_2 < 88\%$ ,  $> 5$  min), revenir aux réglages précédents
- Sinon, prélever des GDS après 20 min de ventilation à PEP 8 cmH<sub>2</sub>O. Si  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$  mmHg avec PEP = 8 cmH<sub>2</sub>O et  $\text{FiO}_2$  0.4, le patient est considéré comme sevrable de la PEP.

## Step 2. Passage en VS

- De préférence en VS-AI, avec AI pour  $V_T < 8$  mL/kg IBW,  $P_{\text{insp}} < 30$  cmH<sub>2</sub>O et  $\text{FR} < 35$  rpm avec une PEP  $\leq 10$  cmH<sub>2</sub>O et une  $\text{FiO}_2 \leq 0.4$
- Si désaturation prolongée ( $\text{SpO}_2 < 88\%$ ,  $> 15$  min), reprise VAC avec les réglages précédents

## Step 3. Test de respiration spontanée

- Si la VS-AI est bien tolérée, rechercher les critères de déventilation quotidiennement
- Pièce en T ou VS-AI 7/0 (30 min-2h) selon les habitudes de service

PEPER



## Stratégie de sevrage - 2



- **Si succès de l'extubation, O<sub>2</sub> pour SpO<sub>2</sub> 90-96%**
- **Si réintubation, reprise de la stratégie indiquée par la randomisation**
- **Pour les patients à risque de réintubation (âge ≥65, BPCO, insuffisants cardiaques), possibilité d'assistance respiratoire non invasive prophylactique**
  - VNI 12h/j pendant 2 j
  - HFNO pendant 2 j
  - Combinaison VNI-HFNO
- **La respiration sans assistance est définie comme suit :**
  - Extubation avec masque facial, oxygène par canule nasale ou air ambiant, OU
  - Respiration avec tube en T, OU
  - Respiration avec masque de trachéotomie, OU
  - CPAP ≤ 5 cmH<sub>2</sub>O sans PS OU
  - VNI intermittente pendant < de 4 h/jour OU
  - HFNO.

PEPER

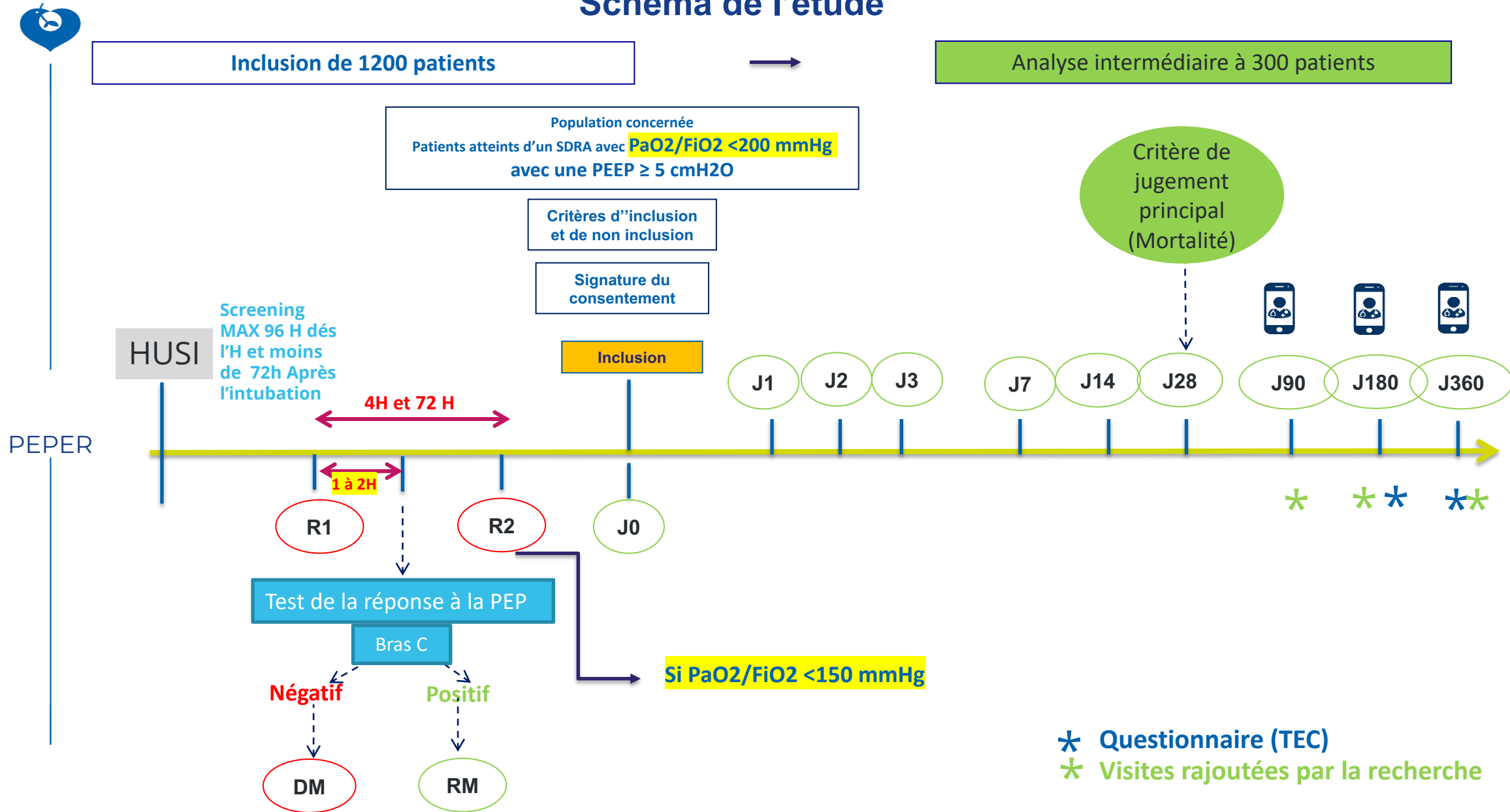


»» 6

## Déroulement des visites de suivi



# Schéma de l'étude





# Visite de screening-inclusion (J0)



## Screening

- Vérification des critères de définition du SDRA de Berlin et sur l'évaluation du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pour déterminer la gravité du SDRA.
- Antécédents médicaux du patient (y compris la cause du SDRA et la documentation de l'absence d'œdème pulmonaire cardiogénique).
- Une radiographie pulmonaire et mesurer la PaO<sub>2</sub> avec les paramètres de ventilation standard, notamment une PEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O et un débit ventilatoire réglé à 6 mL/kg de poids corporel.
- Les patients sont ventilés selon les paramètres de ventilation conformes aux bonnes pratiques standard.
- Une attention particulière sera également portée à la stabilisation hémodynamique, conformément aux recommandations sur la prise en charge hémodynamique chez les patients atteints de SDRA,

## PEPER

## Inclusion J0

- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion
- Consentement éclairé (*cf. diapositive ultérieure*)
- Evaluation clinique, radiographique et biologique ( test de grossesse) afin de vérifier les critères d'éligibilités,
- Données démographiques : *DDN, poids, taille, date d'hospitalisation, date du diagnostic de SDRA, étiologie suspectée*
- Caractéristiques du patient : *histoire de la maladie, date d'admission en réanimation, raison de l'admission en réanimation, date d'intubation, scores IGS2, Charlson, SAPSII, McCabe*
  - 1<sup>ère</sup> randomisation et Test de réponse à la PEEP
  - Score SOFA
  - Paramètres ventilatoires : *mode, FiO<sub>2</sub>, VT, RR, VE (minute ventilation), PEEP set, Total PEEP, PPLAT, PPEAK, ΔP, CRS*
  - Paramètres vitaux : *PA, FC, SpO<sub>2</sub>, °T, diurèse des 24H, score de Glasgow*
  - Recherche d'AE/SAE, en particulier barotraumatisme et cœur pulmonaire aigu.



# Visites de suivi au cours de l'hospitalisation en réanimation

## (1<sup>ère</sup> randomisation)

- Données à recueillir aux jours 1, 2, 3, 7, 14 jusqu'à la sortie de réanimation, ainsi qu'à J28
- Données à recueillir 1 et 8 heures après le début du traitement attribué lors de la première randomisation,
  - ✓ **Statut actuel du patient**
  - ✓ Paramètres vitaux (PA (systolique, diastolique, moyenne), FC, T°, SpO2, diurèse (24 H précédentes), score de Glasgow ),
  - ✓ Paramètres ventilatoires (mode, FiO2, TV, FR, VE (ventilation minute), PEEP programmée, PEEP totale, PPLAT, PIC, ΔP, CRS- Gaz du sang artériel (GSA) )
  - ✓ Score SOFA
  - ✓ Traitements reçus : vasopresseurs, corticoïdes, analgésiques, insuline et modalités des traitement reçus
  - ✓ AE/SAE
  - ✓ Vérifier la présence d'un barotraumatisme lié à l'étude
  - ✓ Vérifier la présence d'un cœur pulmonaire aigu
  - ✓ Balance des fluides
  - ✓ Nécessité d'une ventilation d'appoint
- **Rappel : J28 = détermination du critère de jugement principal : données pertinentes à recueillir et renseigner dans l'e-CRF même si le patient est sorti de réanimation**

PEPER



# Visites de suivi au cours de l'hospitalisation en réanimation

## (2<sup>ème</sup> randomisation)

- Données à recueillir aux jours 1, 2, 3, 7, 14 après la deuxième randomisation, jusqu'à la sortie de réanimation, et 28 jours après la deuxième randomisation
- 2<sup>ème</sup> randomisation à J0 : J1, J2, J3, J7, J14, J28
  - ✓ 2<sup>ème</sup> randomisation à J1 : J2, J3, J4, J8, J15 et J29 => **De J1 à J4, J7, J8, J14, J15, J28 et J29**
  - ✓ 2<sup>ème</sup> randomisation à J2 : J3, J4, J5, J9, J16 et J30 => **De J1 à J5, J7, J9, J14, J16, J28 et J30**
  - ✓ 2<sup>ème</sup> randomisation à J3 : J4, J5, J6, J10, J17 et J31 => **De J1 à J7, J10, J14, J17, J28 et J31**

### PEPER

- ✓ Mêmes données que la diapositive précédente
- ✓ Utilisation de curares dans le groupe « curares systématique »
- ✓ Utilisation de curares dans le groupe « curarisation de sauvetage »
- ✓ Mise en décubitus ventral
- ✓ Score RASS
- ✓ J14 après R2 et sortie de réanimation: score CAM-ICU
- A la sortie de réanimation : questionnaire de Brice modifié (Remémorisations de la curarisation)
- Au besoin, les jours de visite à compléter seront donnés automatiquement par CleanWeb
- **Rappel : 28 jours après la deuxième randomisation = détermination du critère de jugement principal : données pertinentes à recueillir et renseigner dans l'e-CRF même si le patient est sorti de réanimation**



# Visites à J90, 180 et 360 après sortie de réanimation

- Si le patient a quitté la réanimation, ces visites peuvent être conduites par un attaché de recherche clinique hospitalier, et par téléphone
  - **Sauf** si les documents nécessaires pour le consentement (consentement de poursuite) n'ont pas été signés par le patient.
- Jour 90 (+/- 5 jours) : statut actuel du patient
- Jour 180 et 360 (+/- 30 jours) :
  - ✓ Statut actuel du patient
  - ✓ Qualité de vie (Score EQ-5D-5L)
  - ✓ Dysfonction cognitive (Score T-MOCA)
  - ✓ Lieu de résidence
  - ✓ Etat de stress post-traumatique (Score IES-R)
  - ✓ Autonomie (score Lawton ADL)
  - ✓ Statut professionnel

PEPER



# FLOWCHART

Schedule of the assessment (calendar days)	J0	H1 <sup>1</sup>	H8 <sup>1</sup>	D1-D2-D3 after R1	D1-D2-D3 after R2	D7 after R1	D7 after R2	D14 after R1	D14 after R2	D28 after R1	D28 after R2	ICU discharge	Hospital discharge	J90	J180	J360
Demographic data	•															
Inclusion criteria	•															
Written informed consent (patient/proxy)	•															
Baseline patients characteristics	•															
PEEP responsiveness test	•															
1 <sup>st</sup> Randomization (R1)	•															
2 <sup>nd</sup> Randomization (R2) <sup>2</sup>	•			•												
SOFA score <sup>3,4</sup>	•			•	•	•	•	•	•	•	•					
Physiological data (HR,BP,RR,Temp) <sup>3,4</sup>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					
Ventilatory parameters <sup>3,4</sup>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					
Arterial blood gas analysis <sup>3,4</sup>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					
Baseline biological data	•															
Frontal Chest X-ray	•															
Need for adjunctive ventilation		•	•													
Neuromuscular bloking agents (Bolus)	•				•		•		•		•					
Prone position					•		•		•		•					
Neuromuscular Blocking Agent (NMBA) <sup>3</sup>					•		•		•		•					
NMBA used as rescue therapies (control group)					•		•		•		•					
RASS					•		•		•		•					
Input/output fluid balance				•	•	•	•	•	•							

## FLOWCHART-Suite



Patient outcome status	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ventilator-free days										•	•					
Treatments	•			•	•	•	•	•	•	•	•					
Routine blood tests <sup>5</sup>	•															
CAM-ICU									•			•				
MRC score												•				
Activities of DailyLiving (Lawton IADL)															•	•
Employment status-															•	•
Place of residence															•	•
Quality of life EuroQOL (EQ-5D-5L)															•	•
T-MOCA															•	•
PTSD evaluation (IES-R)															•	•
Paralysis recall assesement (modified Brice questionnaire)												•				
Presence of study barotrauma	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					
Presence of acute cor pulmonale	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					
AEs/SAEs	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					

### Table 2. Chronology of the study

1 : after the first administration of the treatment allocated by the ventilation strategy

2 : after 4-72 hours of 1st randomization if the condition of second randomization are filled

3 : if patient still in mechanical ventilation

4 : if patient is still in the ICU

5 : routine test- may use pre-inclusion value if obtained within 12 hours; and blood or urine pregnancy test



PEPER

## Actes et examens rajoutés par la recherche

Soins standards	Actes rajoutés par la recherche
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilation mécanique</li><li>• Visites de suivi</li> <li>• Examens Biologiques</li><li>• Questionnaires</li> <li>• Radiographie thoracique, scanner</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Test de réponse à la PEP</li><li>• Visites à J90, J180 et J360 + second test de réponse à la PEP pour certains centres (études ancillaires)</li> <li>• Test de grossesse</li><li>• J180 et J360</li> <li>• Aucun</li></ul>



## Arrêt prématuré et Sortie d'étude

Arrêt prématuré temporaire ou définitif : L'investigateur doit :

Documenter le(s) motif(s) de la suspension et de la reprise du traitement dans le dossier du participant et dans le CRF

- Recueillir les critères d'évaluation au moment de la fin de la participation à l'étude, si le participant y consent
- Planifier un suivi pour le participant, notamment en cas d'EIG.

En cas d'EIG l'investigateur doit en informer le promoteur et assurer le suivi du participant jusqu'à sa résolution. La notification d'un événement indésirable grave doit être envoyée par courriel ([eig-vigilance.drc@aphp.fr](mailto:eig-vigilance.drc@aphp.fr)) au promoteur

### PEPER

Le participant reste inclus dans l'étude et suivi jusqu'à la fin de sa participation.

**Participant perdu de vue** : Si le participant est introuvable, l'investigateur doit tout mettre en œuvre pour renouer avec le participant (et documenter ses tentatives dans le dossier source), au moins pour déterminer si le participant est vivant ou décédé.

Les participants quittant l'étude prématurément ne seront pas remplacés. Étant donné que les données recueillies avant la date d'arrêt prématuré peuvent toujours être utilisées, nous incluons dans l'analyse tous les patients ayant abandonné l'étude après un délai permettant l'évaluation du critère d'évaluation principal (jour 28).



»» 7

**vigilance**





## Rappels et Définitions

L'investigateur informe le promoteur sans délai injustifié, mais au plus tard **dans les 24 heures à compter du jour où l'investigateur a connaissance de tout événement indésirable grave** survenu au cours d'une étude.

**Pour rappel** : un EIG par définition est tout évènement médical indésirable qui :

- Entraîne le décès du patient,
- Met en jeu le pronostic vital du patient.
- Nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'une hospitalisation existante
- Entraîne une incapacité persistante ou importante
- Entraîne la survenue d'une anomalie congénitale/malformation congénitale
- Est un événement indésirable jugés **médicalement significatif**, parmi les spécifiques à l'essai :
- Grossesse.

**La notification initiale, les rapports de suivi d'EIG ou d'incident grave et tout autre document seront transmis au promoteur représenté par son secteur Vigilance, par mail ([eig-vigilance.drc@aphp.fr](mailto:eig-vigilance.drc@aphp.fr)) dès la prise de connaissance. Il est à noter qu'il est possible de transmettre les EIG au secteur Vigilance par télécopie au 01 44 84 17 99 uniquement en cas de tentative infructueuse d'envoi des EIG par mail (afin d'éviter les doublons).**

PEPER



## Événements indésirables graves à notifier au promoteur sans délai

Certains EI supplémentaires sont à notifier comme des EIG, même en l'absence des critères cités dans la définition d'un EIG:

- ❖ De J0 jusqu'à 28 jours après la 1ère et le 2ème randomisation
- ❖ Indéfiniment si l'investigateur l'estime lié au traitement à l'étude
  
- ✓ Pneumothorax ou autre manifestation clinique de barotraumatisme
- ✓ Hypoxémie réfractaire ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  mmHg pendant plus de 6h, en dehors d'un accident des soins)
- ✓ Acidose sévère ( $\text{pH} < 7,10$ ) malgré une  $\text{FR} > 35$  /min
- ✓ Cœur pulmonaire aigu, (*défini par l'association d'un rapport des diamètres ventriculaire droit/gauche supérieur à 0,6 et d'un septum paradoxal*)
- ✓ Réaction d'anaphylaxie due aux curares
- ✓ Retrait accidentel d'un cathéter ou d'une sonde d'intubation durant le décubitus ventral

PEPER



## Événements indésirables graves à **NE PAS** notifier au promoteur sans délai mais **à saisir sur CW**

Ces SAE ne sont pas à notifier, sauf si l'investigateur les estime médicalement significatifs ou liés aux procédures de l'étude

- **Décès due à l'évolution du SDRA**
- Décès après une décision de LAT
- Défaillance multi-viscérale
- Décès due à la progression d'une maladie sous-jacente
- Choc septique et ses conséquences
- Infection nosocomiales
- Arythmie ventriculaire sévère
- Complications liées à l'intubation
- Complications liées à l'extubation
- Sevrage difficile nécessitant une trachéotomie

PEPER



>> 8

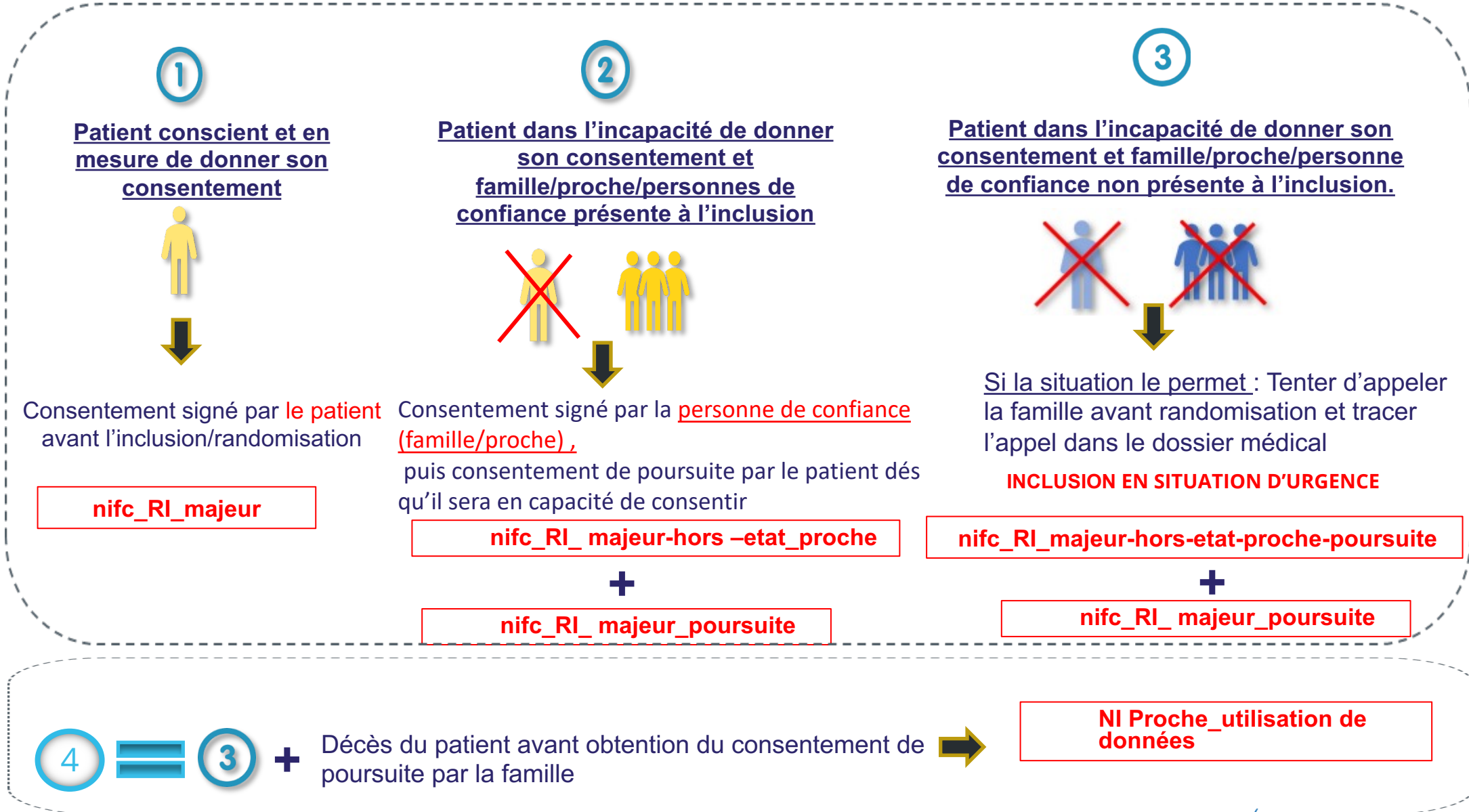
# Réglementaire



# 1- Consentements/BPC: 04 situations sont possibles :



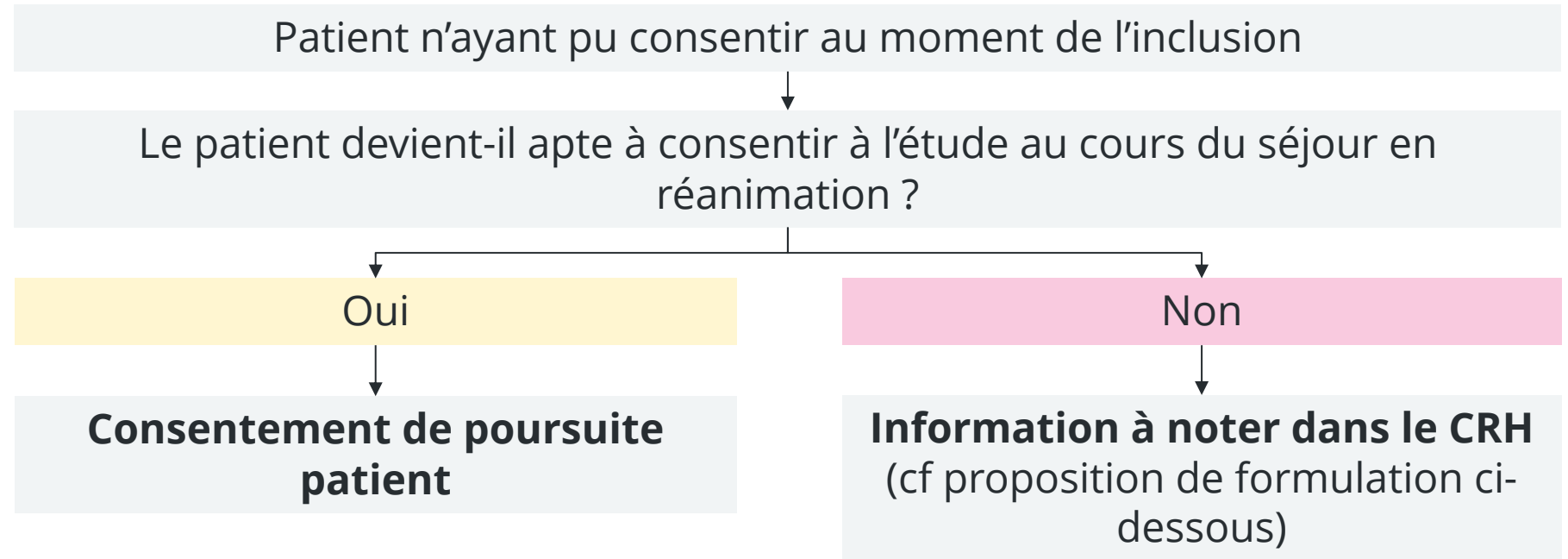
PEPER





PEPER

## Inclusion sans consentement initial du patient



### Proposition de formulation pour le CRH :

« Le patient NOM/Prénom n'était pas en capacité de recevoir l'information et de consentir, il a été inclus dans le protocole PEPER après consentement des proches/en situation d'urgence le jj/mm/aaaa. N'étant toujours pas en capacité de recevoir l'information et de consentir jusqu'à sa sortie du service de réanimation le jj/mm/aaaa, le consentement de poursuite de participation n'a pu être signé, et sera à rechercher dès que le patient sera en capacité de recevoir l'information et de consentir » **sinon revoir le patient à J90 pour recueillir le consentement de poursuite.**



## Recueillir les consentements/BPC

- ✓ Obtention du consentement éclairé et écrit du patient par le **médecin déclaré et/ou colligé sur la FDF** :
- ✓ Information détaillée sur l'étude
- ✓ Recueil du consentement écrit (**Visite de sélection**).
- ✓ Note d'information (*les 6 premières pages*) à remettre au patient ou au proche
- ✓ Formulaire de consentement (**3 exemplaires, page 7**) :
  - 1 remis au patient
  - 1 conservé par l'investigateur (copie originale)
  - 1 conservé par le promoteur
- ✓ L'information du patient et **l'obtention de son consentement** éclairé et écrit doivent être renseignés dans le dossier patient ( voir diapo 42).

PEPER

# Exemple : Note d'information et formulaire de consentement (patient majeur)



IDRCB N°2024-A01624-43



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

A remplir par  
le patient

A remplir par  
l'investigateur

Je soussigné(e), M<sup>me</sup>, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom) .....  
**accepte librement de participer à la recherche intitulée**  
**« Évaluation d'un réglage du niveau de la PEP selon le résultat d'un test de réponse à la PEP et d'une curarisation au cours du décubitus ventral dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée à sévère : Un master protocole »**  
organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur (nom, prénom, téléphone)....., intitulée dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version du 1.0 du 10/07/2024 [6 pages] m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- j'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- j'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- j'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués.
- j'ai été informé que les données recueillies dans le cadre de la recherche peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je pouvais m'y opposer à tout moment
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- j'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas
- j'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 12 mois
- J'ai bien été informé que je pourrais être amené à participer à des études ancillaires.
- mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, un exemplaire doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.

PEPER\_nrc\_RI\_majeur\_v1.0-20240710

Ce document est la propriété du DRCl / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.

version 3.0 du 02/05/2019

Page 7 / 7

Exemple des  
différentes versions  
de consentement



## 2\_ Mention des modalités d'information et recueil du consentement avec dans le dossier médical



« Inclusion dans le protocole URC »



**Cas 1 :** « Le patient a bien été informé du protocole URC, a accepté d'y participer et a signé le consentement majeur v..... le .././.... ».

**Cas 2 :** - « Le patient n'étant pas en capacité de recevoir l'information et de consentir, la famille/proche/personne de confiance a bien été informée du protocole URC , a accepté la participation et a signé le consentement majeur hors d'état d'exprimer son consentement proche v....le .././.... ».

- « Le patient a été informé du protocole URC, a accepté sa poursuite de participation et a signé le consentement majeur poursuite v..... le .././.... ».

**Cas 3 :** « Le patient n'étant pas en capacité de recevoir l'information et de consentir, et aucune famille/proche/personne de confiance n'étant présente, il a été inclus en situation d'urgence. L'accord oral de la famille/proche/personne de confiance a été obtenu à la date du .././.... ».

- La famille/proche/personne de confiance a bien été informée du protocole URC , a accepté la poursuite de participation et a signé le consentement majeur hors d'état d'exprimer son consentement proche poursuite v....le .././.... ».

- « Le patient a été informé du protocole URC , a accepté sa poursuite de participation et a signé le consentement majeur poursuite v..... le .././.... ».

Mention du  
consentement  
dans le dossier  
médical



### 3- Formulaire de délégation des tâches/BPC

<b>Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)</b>	<b>Promoteur : N° EudraCT / IDRCB : Code projet :</b>	<b>Acronyme : N° centre / Nom service : Nom hôpital : Ville :</b>	<b>FORMULAIRE DE DÉLÉGATION DE FONCTIONS (FDF)</b>	Réf : REC-DTYP-0132 Version : 05 Date d'application : 17/08/2020
---------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

I - FONCTIONS DANS LA RECHERCHE	II - TÂCHES DANS LA RECHERCHE (les tâches spécifiées en gras relèvent de la responsabilité médicale ; les collaborateurs en charge de ces tâches doivent justifier de leur qualité de personnel médical inscrit au CNOM (ou si applicable, personnel paramédical inscrit à un Ordre Professionnel))									
Co-Inv. : Co-Investigateur TEC/ARC hospitalier IDE Pharmacien Référent Pharmacien Radiologue Sage-femme Autre, préciser :	1	Sélection des Sujets	5	Suivi médical / examens cliniques	9	Signature (e)CRF	13	Levée d'aveugle	17	Prélèvement des échantillons bio
	2	Validation des Critères d'Eligibilité	6	Validation des résultats des examens (biol, ECG, radio,...)	10	Notification des EIG	14	Réception / Conservation / Dispensation / Comptabilité / Destruction PE	18	Gestion / Techniquage échantillons bio
	3	Information et Recueil du Consentement Eclairé	7	Saisie et corrections (e)CRF	11	Evaluation de l'imputabilité des EIG	15	Préparation du Produit Expérimental (PE)	19	Envoi échantillons bio, radios, ECG,... pour analyse centralisée
	4	Randomisation	8	Résolution des queries	12	Prescription du Produit Expérimental/Evaluation Observance**	16	Administration du PE	20	Autre :

**Investigateur Principal (IP)\*** Si arrêt temporaire (congé maternité...) : date de fin temporaire : ...../...../..... Date de reprise d'activité : ...../...../.....

Nom/Prénom IP	Paraphe	Fonction dans le service	Tâche(s) <sup>(a)</sup> dans la recherche (cf. tableau ci-dessus)	CV <sup>(b)</sup>	Attest. BPC	Début de fonction dans la recherche	Fin de fonction dans la recherche	Date et signature
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....

A compléter par le nouvel IP\*(si changement)

				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
--	--	--	--	--------------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------

\*Je confirme que les collaborateurs listés ci-dessous sont autorisés, qualifiés et formés pour réaliser les tâches de la recherche

Si changement de PI

#### Collaborateurs

Nom/Prénom	Paraphe	Fonction <sup>(a)</sup> dans la recherche	Tâche(s) <sup>(a)</sup> déléguée(s) par l'IP dans la recherche (Ex : 1, 2, 3, 5...)	CV <sup>(b)</sup>	BPC	Début de fonction	Fin de fonction	Signature	Investigateur Principal (IP)* Date et signature	Nouvel IP* Date et signature
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....

Ne pas oublier de faire compléter et signer le formulaire par chaque personne impliquée dans l'étude (médecin urgentiste, médecin hospitalier, TEC...etc.)

Reservé à l'IP  
Date & signature (IP1) !

si changement d'IP  
Date & signature (IP2) !

(a) L'IP ou tout collaborateur doit indiquer sa fonction et ses tâches dans la recherche en se reportant au tableau ci-dessus (colonne I & II)  
(b) Impérativement date et signature manuscrites pour les CV de l'ensemble du personnel impliqué sur la recherche

\*\* Une copie à jour du FDF service clinique précisant les investigateurs autorisés à prescrire le PE doit être transmise à la PUI (liste des prescripteurs autorisés sur la recherche)

En tant que professionnel de santé intervenant dans cette recherche, un traitement des données personnelles liées à votre activité professionnelle est mis en œuvre par l'AP-HP, promoteur de la recherche, en sa qualité de responsable au traitement des données de la recherche. Le traitement de ces données est nécessaire à la mise en place et la réalisation de la recherche qui répond à la mission d'intérêt public dont est investie l'AP-HP en tant qu'établissement public de santé hospitalo-universitaire ainsi qu'au respect des obligations légales du responsable de traitement ; vos données seront transmises au promoteur et si besoin aux personnes ou partenaires agissant pour son compte, ou tout personnel d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilités. Celles-ci seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche puis archivées selon la réglementation en vigueur.

Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification, de limitation, et d'opposition au traitement de vos données en contactant le promoteur de la recherche, via l'Unité de Recherche Clinique. (e) Le droit d'opposition n'est toutefois pas possible si le traitement est nécessaire au respect des obligations légales du responsable de traitement.

Original de ce formulaire à classer dans le classeur investigateur (site) et copie dans le classeur centre (promoteur) à chaque mise à jour.



## Inclusion par CleanWeb

Lien de connexion : <https://cleanweb-production2.aphp.fr/Ctms-aphp2/portal/login>



**CleanWeb**  
Authentification

Identifiant

Mot de Passe

Connexion

**Conditions d'obtention :**  
**CONFIDENTIELS ET PERSONNELS**

E-CRF

**\*\*Identifiant**

**\*\*Mot de passe**

Signature du formulaire de délégation de fonctions

- ✓ CV daté et signé (moins d'un an)
- ✓ BPC (moins de 3ans)

- ✓ Codes d'accès fournis par l'URC
- ✓ Identifiant patient vous sera attribué **000/0000/XX** n° centre (3 positions numériques) – n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom
- ✓ Un e-mail de confirmation d'inclusion PI, Coordonnateur, à l'URC, Promoteur



# Merci de votre attention



**PEPER**

Documents pour les  
investigateurs



**Scannez-moi !**