PEPER

PEPER FAQs v2.1 – 15/4/2026

Table des matières

Questions d'ordre scientifique sur le protocole 1

Questions relatives à l'inclusion des patients 2

Questions relatives à la première randomisation et au test de réponse à la PEP 4

Questions relatives à la deuxième randomisation 7

Questions relatives aux interventions testées 9

Questions relatives au suivi en réanimation 11

Questions relatives aux questionnaires 13

Questions portant sur des points règlementaires 13

Questions relatives aux évènements indésirables 14

Questions relatives aux études ancillaires 15

Questions d'ordre scientifique sur le protocole

1. Question : Au vu des critères d'inclusion, les SDRA non ventilés sont-ils concernés par cette étude ?
   - L'essai ne concerne que les SDRA ventilés.

2. Question : Pour la 1ère randomisation, la différence de PEP a-t-elle été modélisée entre les deux stratégies ? Compte tenu de la table de PEP, qui indique un niveau de PEP de 18-24 cmH_2O si la FiO_2 est 100%, n'y a-t-il pas un risque que les patients les plus sévères reçoivent des niveaux de PEP similaires dans les deux stratégies ?
   - En se basant sur les études précédentes (ALVEOLI, LOVS, EXPRESS) et une étude pilote, la PEP devrait être différente entre les deux stratégies. Pour les patients randomisés pour être ventilés avec la stratégie distension minimale, il est important de minimiser le stress statique et donc **d'utiliser le niveau de PEP le plus faible possible dans la table PEP/FiO_2** pour atteindre les objectifs d'oxygénation. Par exemple, une FiO2 de 70 % indique un niveau de PEP entre 10 et 14 cmH_2O. Nous suggérons de régler la PEP à 10 cmH_2O plutôt qu'à 14 cmH_2O.

3. Question : Compte tenu de l'importance de la fenêtre temporelle où peut intervenir la 2ème randomisation, n'y a-t-il pas un risque de biais majeur pour l'analyse de la deuxième randomisation ?
   - Les 2 randomisations ne peuvent pas être séparées de plus de plus de **72h** et le critère de jugement principal reste la mortalité à J28 après **chaque** randomisation. Le risque de biais est donc assez limité.

4. Question : Ne serait-il pas intéressant de faire une étude ancillaire sur les malades immunodéprimés ?
   - La base sera ouverte pour des analyses secondaires comme celle-ci. Ce type d'étude peut être faite avec éventuellement une collecte de données supplémentaires en rétrospectif (le score de Charlson fait parti des informations collectées). Les investigateurs des centres auront la possibilité de déclarer leur intérêt pour ce type d'étude ancillaire.

5. Question : Pourquoi le délai d'inclusion est-il en fonction du délai depuis l'intubation et non du délai depuis le diagnostic de SDRA ?
    - D'une part, le SDRA est souvent sous-diagnostiqué, ce qui conduirait à perdre des patients éligibles. D'autre part, nous souhaitons inclure des patients à la phase aiguë du SDRA et ne souhaitons pas, à titre d'exemple, inclure des patients présentant les critères de SDRA à la suite d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique survenue après 7 jours de ventilation avec des réglages du ventilateur potentiellement hétérogènes.

Questions relatives à l'inclusion des patients

6. Question : Le J0 commence-t-il à l'inclusion ou à la randomisation du patient et se termine-t-il à H24, 23h59, heure pancarte ?
    - Le J0 débute au moment de la randomisation et s'étend jusqu'à H24 (23h59, heure pancarte)

7. Question : Est-ce-que l'heure d'inclusion est définie ?
    - L'heure d'inclusion est définie automatiquement par le moment où un investigateur inclue le patient dans CleanWeb

8. Question : Sommes-nous autorisés à substituer le test de grossesse sérique par un test urinaire ?
    - Pas pour le moment, mais une modification substantielle pour l'autoriser va être soumise très prochainement au CPPRB

9. Question : Compte tenu du fait le rapport P/F n'est pas linéaire, quelle FiO_2 devons-nous utiliser pour le screening de l'étude ? Est-elle minimale ou imposée ? Peut-on la monter en cas d'hypoxémie ?
    - La FiO_2 avant la randomisation est à la discrétion de l'investigateur, mais **les critères d'inclusion doivent être obtenus avec une FiO_2 ≥0,6**. Il est tout à fait possible de la monter en cas d'hypoxémie sévère. Les patients peuvent donc être évalués avec une FiO_2=0.6 et une PEP=5 cmH_2O, et si le PaO_2/FiO_2 est <200 mmHg dans ces conditions, cette gazométrie peut même être utilisée comme première gazométrie du test de réponse à la PEP (PRT) si i) le V_T est à 6 mL/kg de poids prédit (PP), ii) le PRT est effectué rapidement après le screening et la randomisation, iii) la PEP ne change pas entre cette gazométrie et l'étape suivante du PRT (manœuvre de recrutement).

10. Question : Pour le score SAPS II présent dans les critères de non-inclusion (« SAPS II score >75 at the time of enrolment ») faut-il prendre les valeurs au plus près de l'inclusion ou les pires valeurs des 24H de l'admissions ?
    - Le SAPS II doit être effectué avec les valeurs des 24h qui suivent l'admission. Le terme « enrolment » est une erreur qui qui sera modifié lors de la toute prochaine modification substantielle ; il faut lire « admission » et non « enrolment ».

11. Question : Comment vérifier l'exactitude du critère d'inclusion « Niveau de sédation permettant d'ajuster les réglages de la ventilation mécanique » ? Un certain niveau de score de RASS ? Une mention dans le dossier médical ?
    - Il n'est pas nécessaire de mentionner cette information spécifiquement dans le dossier médical. Cette donnée sera vérifiée en cherchant le score de RASS (ou un autre score de sédation utilisé dans le centre) documenté dans le dossier médical.

12. Question : Le score de Child Pugh doit-il être systématiquement coté dans le dossier médical avant l'inclusion du patient ? S'il n'est pas coté, quelles seront les cas où l'on pourra valider le critère de non-inclusion « Hépatopathie chronique sévère définie par un score de Child-Pugh ≥ 12 » ?
    - Le score de Child Pugh ne doit pas être systématiquement documenté. En cochant la case certifiant l'absence d'hépatopathie sévère, les investigateurs certifient avoir éliminé cette

possibilité par le recueil des antécédents, l'anamnèse et les éventuels examens complémentaires obtenus si nécessaire.

13. Question : Y-at-il des critères de non-inclusion que l'on peut considérer comme validés par défaut si leur absence n'est pas explicitement mentionnée dans les données sources ? Si oui, lesquels ?
    - C'est le cas de tous les critères faisant référence aux antécédents (maladie respiratoire chronique sévère, pneumopathie interstitielle chronique, hypersensibilité ou réaction anaphylactique antérieure aux curares, maladie neuromusculaire susceptible de potentialiser la curarisation ou d'altérer la ventilation spontanée, drépanocytose, hépatopathie chronique sévère) ou à l'anamnèse récente. Il n'est par exemple pas nécessaire d'écrire dans le dossier médical qu'il n'y a pas d'hypertension intracrânienne ou de fracture vertébrale instable si le dossier ne fait pas référence à une pathologie cérébrale aiguë ou à un traumatisme.

14. Question : Quels sont les essais entrant en concurrence avec PEPER, et pour lesquels les patients ne peuvent être inclus dans les deux études ?
    - Il n'est pas possible de co-inclure dans d'autres études interventionnelles qui évaluent les réglages des ventilateurs et des curares pendant le décubitus ventral au stade initial du SDRA, et en particulier dans les essais DRIVENT et PROSEQO. Les études portant sur la prise en charge avant l'intubation ou après l'extubation n'entrent pas en concurrence avec PEPER.
    - Nous souhaitons établir et maintenir une liste des études pour lesquelles la co-inclusion est possible ou pas. N'hésitez pas à soumettre la liste des études auxquelles votre service participe afin que nous puissions les inclure dans cette liste

15. Question : Une autre étude portant sur les curares, comme ACURAPROD, entre t'elle en concurrence avec PEPER ?
    - Toute étude sur les curares est en concurrence avec PEPER

16. Question : Les patients pendus sont-ils incluables ? Si oui, nécessitent-ils un scanner précoce pour éliminer une fracture vertébrale instable ?
    - Ils sont incluables si leur score SAPS II est <75 et si la survie est estimée à plus de 2 mois, après avoir réalisé un scanner cervical avant l'inclusion.

17. Question : Est-il obligatoire de faire une radiographie de thorax avant l'inclusion pour s'assurer de l'absence de pneumothorax ? Si non, dans quel cas est-ce nécessaire ? Et cela peut-il être remplacé par un scanner thoracique s'il est disponible ?
    - La réalisation d'une imagerie thoracique est obligatoire car nécessaire à établir le diagnostic de SDRA. La réalisation d'un scanner thoracique n'est pas obligatoire pour établir l'absence de pneumothorax à l'inclusion. Cette décision est laissée à la volonté des investigateurs, selon les habitudes de centre.

18. Question : Quel est le délai de validité des examens nécessaires pour valider les critères d'éligibilité ?
    - Les résultats biologiques nécessaires au SAPS II sont obtenues dans les 24h heures suivant l'admission. La gazométrie artérielle validant la sévérité de l'hypoxémie doit précéder l'inclusion de moins de 24h et la radiographie évocatrice du diagnostic de SDRA ne doit pas dater de plus de 48h avant l'inclusion. Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire avant l'inclusion pour valider les critères d'inclusion et non inclusion.

19. Question : Si nous accueillons un malade d'une autre réanimation avec une perfusion de curares, pouvons-nous l'inclure ?

- Il est possible d'inclure un patient si la perfusion de curares est interrompue, en attendant que l'effet de la molécule disparaisse (T= 5 x la demi-vie) et en s'assurant que la décurarisation est effective. La réalisation d'un TOF n'est pas indispensable.

20. Question : Pouvons-nous inclure un patient pour qui une limitation des thérapeutiques a été posée ?
    - Cela n'est possible que si la décision de LAT n'affecte pas la survie prévisible à 2 mois. Si l'engagement thérapeutique est limité et peut compromettre la survie à 28 jours, il n'est pas possible d'inclure le patient.

21. Question : Il semble compliqué d'inclure le week-end mais également compliqué d'attendre le lundi pour inclure, car le degré de liberté des soins avant inclusions n'est pas connu. Avant inclusion, est-il possible de régler la PEP selon les habitudes des soins courants ? D'utiliser des curares, y compris en continu ? De faire des séances de DV si nécessaire?
    - S'il est tout à fait possible de ne pas inclure la nuit, différer une inclusion pendant tout un week-end en laissant la liberté aux investigateurs de régler la PEP selon les habitudes en cours, d'utiliser les curares ou de faire des séances de DV pendant une période aussi longue compliquerait singulièrement l'interprétation des résultats dans la mesure où ces actions pendant 48h peuvent influencer significativement l'évolution. **Si le patient a été curarisé en continu ou mis en DV pendant quelques heures (par ex. pour la nuit), il est possible d'interrompre les curares en continu et/ou de remettre le patient en décubitus dorsal pour établir les critères d'éligibilité** avant inclusion.

22. Question : Sommes-nous obligés de laisser le malade à PEP 5 jusqu'à l'inclusion ?
    - Les critères d'inclusion doivent être obtenus avec une FiO_2 ≥0,6 et une PEP≥ 5 cmH_2O. Il est donc possible de screener les patients avec une PEP à 5 cmH_2O et d'évoluer rapidement vers l'inclusion et la randomisation afin d'aller vers les stratégies à tester. Si la PEP est réglée à un niveau > 5 cmH_2O au moment du screening ou entre le screening et la randomisation, il faudra baisser la PEP à 5 cmH_2O pour le premier temps du test de réponse à la PEP (PRT)

Questions relatives à la première randomisation et au test de réponse à la PEP

23. Question : N'est-il pas facile pour un investigateur de deviner le résultat du test de réponse à la PEP (PRT) ?
    - La réponse au PRT dépend de plusieurs facteurs et pas simplement de la réponse à la PEP en termes d'oxygénation. L'algorithme utilisé et validé dans une étude pilote n'est pas révélé aux investigateurs, qui ne pourraient pas deviner facilement le résultat du test. L'aveugle est donc maintenu aussi loin que possible.

24. Question : Le test PRT doit-il être fait en VAC ?
    - Le test PRT doit être réalisé en VAC.

25. Question : Y a-t-il un V_T maximum afin d'obtenir la P_{plat} 45 cmH_2O lors de la manœuvre de recrutement ? Comment limiter les risques pour le malade ?
    - Il n'y a pas de V_T maximum et il faut régler le V_T pour obtenir une P_{plat} à 45 cmH_2O pendant 10 cycles d'une durée de de 3 sec, pendant une minute, avec une PEP à 15 cmH_2O. Le V_T sera effectivement bien souvent élevé, mais de façon transitoire, et peu de conséquences néfastes sont à attendre à court ou moyen terme. Aucun cas de barotraumatisme n'a été identifié sur les malades de l'étude pilote. Cette manœuvre peut éventuellement être réalisée en Pression Contrôlée, en $VAC_{autoflow}$ (VPC-VG ou PRVC).

26. Question : Les réglages du ventilateur doivent-ils être les mêmes pour les gaz du sang de l'inclusion et pour ceux de la 1ère étape du test de réponse à la PEP (PRT) (mesures à PEP 5 cmH_2O) ? Si l'on récupère les valeurs de gaz du sang de l'inclusion pour la 1ère étape du test de réponse à la PEP (PRT), les réglages du ventilateur et les données hémodynamiques doivent-elles être celles de l'inclusion ou celles du début du test ? Et quelles heures renseigner dans le CRF si ce ne sont pas les données recueillies à ce moment ?
    - Si le patient est screené avec une PEP à 5 cmH_2O et un V_T a 6 mL/kg PP, il est possible d'utiliser cette gazométrie comme étant la gazométrie de la première étape du PRT. L'heure de la gazométrie qui doit être renseignée dans la visite de screening est celle de la gazométrie. **Si le test PRT est effectué rapidement sans que la PEP ne soit modifiée dans l'intervalle, cette gazométrie peut également être utilisée pour la première étape du PRT. Si la PEP a été modifiée avant la première étape du PRT, il faudra revenir à une PEP à 5 cmH_2O et refaire une gazométrie après 20 min.** Dans tous les cas, les réglages et mesures du ventilateur et les données hémodynamiques doivent être notées à l'heure où elles sont obtenues aux différents moments du test PRT.

27. Question : Dans quel délai autour du début de la première partie du PRT (mesure à PEP 5) les réglages et mesures du ventilateur et d'hémodynamique sont-elles acceptables ?
    - Les valeurs documentées dans les 15 minutes précédant le début du test sont acceptables si les réglages du ventilateur n'ont pas été modifiés.

28. Question : L'absence des données débit inspiratoire, pression haute réglée et niveau d'aide inspiratoire dans le test de réponse au test PRT est-elle due au fait que ces valeurs ne sont pas pertinentes pour des patients en VAC ?
    - Ces valeurs ne sont pertinentes ni pour le test de réponse à la PEP, ni pour des patients ventilés en VAC

29. Question : Que fait-on si on dépasse 1h00 pour la totalité du test PRT ?
    - Ce délai a été porté à 2h00 lors de la MS2 approuvée par le CPP dans sa séance du 12/3/26. Il reste préférable de réaliser le test PRT dans un délai d'une heure.
    - Il est possible de faire toutes les manœuvres (PEEP 5 cmH_2O, manœuvre de recrutement, PEP 15 cmH_2O) de noter les P_{plat} au fur et à mesure et d'entrer les données dans CleanWeb en une fois. Les données du PRT doivent être impérativement saisies dans le CRF pour connaitre la stratégie de ventilation à appliquer. Cette saisie peut avoir lieu en une fois après que l'ensemble des données ont été recueillies. Les documents sources sur lesquels sont recueillies les données doivent être conservés en vue du monitoring.

30. Question : Lors de l'évaluation à PEP 15 cmH_2O, il est demandé, après la manœuvre de recrutement, de maintenir la PEP à 15 cmH_2O et de réduire le V_T à 6 mL/kg PP ainsi que de ramener la FR et le rapport I/E aux réglages de base. Ces valeurs de base sont-elles celles de la gazométrie d'inclusion ? Et la Pression maximale ($P_{crête}$) n'est-elle pas à recueillir lors du test PRT ?
    - Les réglages de base sont ceux qui étaient appliqués lors de l'évaluation à PEP 5 cmH_2O du test de réponse à la PEP. Les variables à recueillir ont été réduites au minimum pour ce test, c'est pourquoi il n'est pas nécessaire de recueillir la Pression maximale.

31. Question : Est-il possible que le mail de 1ère randomisation précise la stratégie allouée ?
    - Cela n'est pas possible. En effet, dans un des groupes, la stratégie de ventilation à appliquer dépend du résultat du PRT qui ne peut être effectué qu'après inclusion et la première randomisation. Un **second mail** précisant la stratégie de ventilation sera envoyé après avoir entré les résultats du PRT dans CleanWeb.

32. Question : Dans le test de réponse à la PEP (PRT), peut-on faire le gaz du sang de PEP 15 cmH_2O juste après la manœuvre de recrutement ?
    - Non, il faut attendre au moins 20 minutes de ventilation avec une PEP à 15 cmH_2O avant de réaliser les gaz du sang et la mesure de P_{PLAT}

33. Question : Dans le test de réponse à la PEP, si une hypoxémie sévère est constatée lors du test à PEP 5 cmH_2O, peut-on écourter cette phase ?
    - En général, une période de ventilation à PEP 5 cmH_2O pendant 20 min est bien tolérée[1]. En cas d'hypoxémie sévère, il est possible de majorer la FiO_2. Si l'hypoxémie est sévère malgré la majoration de la FiO_2, la manœuvre peut être écourtée après 10 min et la réalisation d'une **gazométrie (obligatoire)** mais la raison doit être documentée dans le CRF ou dans une Note To File.

34. Question : La manœuvre de recrutement et la période de ventilation à PEP 15 cmH_2O du test de réponse à la PEP n'entraine-t-elles pas des conséquences hémodynamiques ? Si ces modifications hémodynamiques indiquent un remplissage, ce remplissage ne risque-t-il pas de faire varier le débit cardiaque et de modifier la PaO_2 ?
    - Dans l'étude pilote, les conséquences hémodynamiques ont toujours été minimes. La manœuvre de recrutement est faite de 10 cycles de 3 secondes avec une P_{plat} à 45 cmH_2O. Des périodes d'insufflation courtes n'ont pas de conséquences hémodynamiques majeures[2]. Le risque est plus important pendant la période de ventilation à PEP 15 cmH_2O, c'est pourquoi il est recommandé de faire le test chez un patient hémodynamiquement stabilisé. En cas de répercussions hémodynamiques, il est possible de remplir le patient pour optimiser la précharge, surtout s'il existe des signes de précharge dépendance. En cas de mauvaise tolérance malgré l'optimisation de la précharge, la période de ventilation à PEP 15 cmH_2O peut être écourtée après 10 min et la réalisation d'une **gazométrie (obligatoire)**. La raison doit être documentée dans le CRF ou dans une Note To File.

35. Question : Que faire si un malade présente des P_{plat} déraisonablement élevée (> 30 cmH_2O) lors du test à PEP 15 cmH_2O, en raison d'une compliance du système respiratoire très basse ? Doit-on écourter le test ou le faire avec une PEP plus basse ?
    - Dans ce cas, d'abord, il est possible de baisser le V_T à moins de 6 mL/kg PP par paliers successifs de 0.5 mL/kg. Si la P_{plat} reste déraisonnablement élevée (> 30 cmH_2O) malgré la baisse du V_T, la période de ventilation à PEP 15 cmH_2O peut être écourtée après 10 min et la réalisation d'une **gazométrie (obligatoire)**. La raison doit être documentée dans le CRF ou dans une Note To File.

36. Question : Si le test de réponse à la PEP est écourté, le malade sort-il de l'étude ?
    - Non, les résultats du test seront pris en considération dès lors que des PEP de 5 cmH_2O et 15 cmH_2O auront été appliquées pendant 10 min au moins, espacées par une manœuvre de recrutement.

37. Question : En cas de survenue d'une hypercapnie durant le test de réponse la PEP, devons-nous noter la manière dont nous l'aurons géré ?
    Non, ça n'est pas nécessaire.

38. Question : Quels sont les critères de pH et de fréquence respiratoire à respecter pour le test PRT ?

1. Caironi P et al. Crit Care Med 2015;43(4):781 790.
2. Arnal J-M et al. Intens Care Med 2011;37(10):1588-1594.

- Les réglages de FR et le management du pH sont précisés dans le manuel de l'investigateur, tout comme les recommandations concernant l'utilisations d'humidificateurs ou de filtres HME. Il est recommandé de garder la FR <35 et le pH >7.20.

39. Question : Peut-on faire la manœuvre de recrutement avec un rapport I:E à 1:2 et non à 1:1 ? Si oui quelles adaptations sont nécessaires ?
    - Il est préférable de faire la manœuvre avec un rapport à 1:1 afin d'avoir 10 cycles de 3 sec, et donc 30 secondes avec une P_{plat} à 45 cmH_2O. Si la manœuvre est réalisée avec un rapport à 1:2, il convient alors de prolonger la manœuvre de recrutement pendant 2 min.

40. Question : Les bolus de curares sont-ils autorisés pendant le test de réponse à la PEP ?
    - Oui, si nécessaire, malgré la sédation profonde, mais uniquement **en bolus**.

41. Question : Sur quels principes repose le test de réponse à la PEP ?
    - Le test a été élaboré à la suite d'une étude pilote. Son interprétation est basée sur des éléments de mécanique ventilatoire et d'échanges gazeux. Nous ne pouvons pas révéler ces informations afin de maintenir l'aveugle.

42. Question : Nous faisons des test R/I en pratique courante, devons-nous les arrêter pour cette étude ?
    - Ces tests ne doivent pas interférer avec le PRT réalisé pour l'étude. Il est possible de continuer à faire ces tests, mais leur résultat ne doit pas influencer la stratégie de ventilation allouée après la première randomisation. Pour les centres intéressés, il est prévu de réaliser une étude ancillaire pour comparer notre PRT et le R/I ratio.

43. Question : dans notre centre, nous avons l'habitude de tenir compte de l'AOP pour régler le niveau de PEP. Cela pose-t-il un problème pour le test PRT ?
    - Ces tests ne doivent pas interférer avec le PRT et les stratégies de ventilation de l'étude. **La détermination de l'AOP ne doit notamment pas influencer le réglage de la PEP**, ni pendant le PRT ni lors de l'application des stratégies de distension minimale ou recrutement maximal.

44. Question : Pouvons-nous modifier la Fi02 après la randomisation, avant ou lors du test de la PEP ?
    - Après la randomisation vous pouvez modifier la FiO2 - il suffit de tracer les modifications et de suivre le tableau PEP/FiO2 si le patient est randomisé pour recevoir la stratégie distension minimale

Questions relatives à la deuxième randomisation

45. Question : Doit-on attendre 72 heures après la 1ère randomisation pour faire la deuxième ?
    - Non, le délai minimal est de 4 heures, il peut même être écourté dans certaines circonstances. 72 heures est le délai maximal.

46. Question : Quand démarre le délai de 72 heures pour la fenêtre de 2ème randomisation ? Actuellement le CRF indique comme heure de randomisation l'heure de début de la procédure de randomisation, quand on commence à saisir avant la réalisation du test de réponse à la PEP
    - La fenêtre de la deuxième randomisation s'ouvre à l'instant de la première randomisation.

47. Question : Quel délai minimal pour le 1er gaz du sang de la 2ème randomisation ?
    - Le 1er gaz du sang pour la 2ème randomisation doit être fait **au moins 1 h après l'application de la stratégie issue de la 1ère randomisation**. Les gaz du sang réalisés pour les besoins du test de réponse à la PEP ne peuvent donc en aucun cas être réutilisés.

48. Question : La possibilité d'inclure pour la deuxième randomisation des patients ayant une FiO_2 à 0.4 et un PaO_2/FiO_2 <150 mmHg peut-il poser un problème ?
    - Un patient ayant un PaO_2/FiO_2<150 mmHg aurait une PaO_2 inférieure à l'objectif de 65 mmHg, ce qui devrait donc conduire à augmenter la FiO_2. Ce cas a peu de chance de se produire. L'esprit du protocole est de ne pas manquer de randomiser des patients ayant toujours une hypoxémie sévère (PaO_2/FiO_2<150 mmHg) sur 2 gazométries séparées d'au moins 4h (2h si le PaO_2/FiO_2<80 mmHg ou 1h si le PaO_2/FiO_2<50 mmHg) et qui ont *de facto* une indication au DV. En d'autres termes, un patient pour lequel vous ne considérez pas qu'il faut le mettre en DV parce qu'il n'est pas assez grave ne devrait pas être randomisé, mais un patient dont la sévérité de l'hypoxémie justifie le DV doit l'être.

49. Question : Si le patient a un PaO_2/FiO_2 largement <150 mmHg (par exemple, 80 mmHg) au 1er gaz du sang réalisé 1h après l'application de la stratégie de ventilation, et que le patient continue de se dégrader, peut-on le mettre en décubitus ventral sans attendre ? (le gaz du sang 4h après est finalement très loin pour la seconde randomisation…)
    - Les 2 gazométries doivent être séparées de 4 heures si le PaO_2/FiO_2<150 mmHg, mais seulement de 2h si le PaO_2/FiO_2<80 mmHg ou 1h si le PaO_2/FiO_2<50 mmHg.
    - CleanWeb permet la deuxième randomisation avec un délai entre les 2 gazométries dépendant de la sévérité de l'hypoxémie.

50. Question : Est-ce que cela pose problème que si les deux gaz du sang de la 2ème randomisation ne sont pas consécutifs, c'est-à-dire s'il y a un gaz du sang intermédiaire ?
    - En dehors des critères de gravité mentionnés plus haut, il faut que les gaz du sang qualifiant pour la 2ème randomisation soient séparés d'au moins 4 heures, même si un gaz du sang réalisé dans cet intervalle montre un PaO_2/FiO_2>150 mmHg.

51. Question : Des séances de DV peuvent-elles avoir lieu avant l'inclusion, la 1ère ou la 2ème randomisation ?
    - **Les patients ne doivent pas avoir eu plusieurs séances de DV avant l'inclusion**, la 1ère ou la 2nde randomisation. S'ils ont présenté les critères d'éligibilité, ils doivent avoir été screenés, inclus avec consentement et randomisés dans l'étude avant toute séance de DV. **Exceptionnellement, un patient transféré dans votre service en DV ou qui aurait eu une séance de DV peut être remis en décubitus dorsal pour screening et inclusion**.

52. Question : Peut-on donner des curares avant la deuxième randomisation ?
    - **Un patient qui aurait eu des curares en perfusion continue pendant quelques heures peut être screené pour inclusion après interruption de la perfusion continue**. Dès que la décurarisation est constatée, la recherche des Il est possible de donner des **bolus** de curares si l'état du patient le nécessite, mais pas de façon continue avant la 2ème randomisation. Ces bolus de curares devront être renseignés dans l'e-CRF.

53. Question : Quel est le délai maximal d'initiation de l'intervention (DV & curares) après la 2ème randomisation ?
    - Le délai d'initiation du DV après la 2ème randomisation est de 6 heures au maximum. Le délai d'initiation des curares est également de 6h pour les patients randomisés dans le groupe « curarisation systématique ». **L'heure de référence est celle de la 2ème randomisation**.

54. Question : La posologie de 37.5 mg/h pour le cisatracurium peut-elle être diminuée ?
    - Cette posologie est à respecter, sauf si vous avez un monitorage par TOF (objectif 0 ou 1).

55. Question : Le seuil de TOF dans le bras curares systématiques est-il indicatif ou impératif
    - Il est indicatif.

56. Question : si des bolus de curares ont été utilisés lors du test de réponse à la PEP, faut-il faire un TOF pour contrôler la décurarisation avant les deux gaz du sang ?
    - Non c'est inutile, mais il faut respecter un délai d'au moins une heure entre la fin du test PRT et le 1er gaz du sang qualifiant pour la deuxième randomisation.

57. Question : Dans notre organisation, les mises en décubitus ventral sont faites par l'équipe de jour en raison d'un manque de personnel la nuit, comment pouvons-nous nous organiser ?
    - Dans ce cas, il faut décaler la 2ème randomisation pour que la mise en DV puisse être faite après l'arrivée de l'équipe de jour. Si l'attente conduit à passer le délai de 72h, il convient de faire la 2ème randomisation avant le délai de 72h, mettre le patient en DV aussi vite que possible et remplir une Note to File si le délai de 6h avant mise en DV n'est pas respecté.

Questions relatives aux interventions testées

58. Question : Jusqu'à quand poursuivre les stratégies de ventilation indiquées par la 1ère randomisation?
    - La stratégie issue de la 1ère randomisation doit être poursuivie pendant au moins 48h après l'application des réglages, après quoi on peut tester si les patients peuvent être sevrer de la PEP, selon une procédure introduite dans la MS soumise au CPPRB et détaillé dans le manuel de l'investigateur.

59. Question : Quelles sont les conditions de sevrage de la PEP ? Faut-il un GDS ? Et à partir de quel moment peut-on la sevrer ?
    - Le sevrage de la PEP ne s'envisage qu'après la 48ème heure suivant l'inclusion (J3), et uniquement pour les patients ayant un rapport $PaO_2/FiO_2 > 200$ mmHg avec une $FiO_2 < 0.6$. L'ensemble des modalités de sevrage sont détaillées dans la section 2.7 du manuel de l'investigateur.

60. Question : Est-ce-que les curares sont fournis pour l'étude ou pris sur la dotation du service ?
    - Les curares sont pris sur la dotation du service, car l'essai n'est pas un essai médicamenteux. Ce sont les procédures de soins qui sont étudiées et non les médicaments en eux-mêmes. De fait le choix des curares est laissé au libre choix des cliniciens.

61. Question : L'utilisation de curares est-elle à renseigner dans le CRF en l'absence de 2ème randomisation ? Doit-on renseigner une administration de curares en lien avec la ventilation, ou également les curares administrés pour d'autres raisons, par exemple un bolus de curares pour sédation avant une fibroscopie ?
    - Il faut renseigner dans le CRF l'utilisation de curares pour des raisons liées à la ventilation, que le patient ait ou non présenté les critères de la 2ème randomisation. En revanche, il est inutile de recueillir les bolus de curares faits pour des raisons non ventilatoires, comme par exemple les fibroscopies.

62. Question : Quelle est la durée minimale recommandée des séances de DV ?
    - La durée de DV doit être d'au moins 16 heures, comme dans l'étude PROSEVA[3]

63. Question : La sédation peut-elle se faire par Isoflurane ?
    - Il est possible d'utiliser l'isoflurane en complément des sédatifs habituels.

64. Question : Peut-on régler la PEP selon un algorithme ?

---

3. Guérin C et al. New Engl J Medicine 2013;368(23):2159-2168.

- Pour les deux stratégies de ventilation appliquées (recrutement maximal et distension minimale), **le réglage de la PEP doit impérativement respecter le protocole de l'étude** : tableau de correspondance PEP-FiO_2 pour la stratégie de distension minimale, PEP maximale pour obtenir une P_{plat} à 27 cmH_2O pour la stratégie recrutement maximal.

65. Question : Dans le bras curares en sauvetage, après combien de bolus de curares peut-on passer en curarisation continue ?
    - Il est possible de passer à la curarisation continue si vous faites un bolus de curares par heure pendant 6 à 8 heures.

66. Question : Est-ce problématique s'il y a besoin de beaucoup de bolus dans le bras curarisation de sauvetage ?
    - Il est conseillé de passer à la perfusion continue si vous faites un bolus par heure pendant 6 à 8 heures.

67. Question : Compte tenu du fait que la pression plateau est modifiée lors de la ventilation en décubitus ventral, faudra-t-il modifier la PEP lors du passage en DV dans le bras recrutement maximal ?
    - Si la P_{PLAT} évolue significativement en DV, il faut en effet modifier la PEP dans la stratégie recrutement maximal. Si la FiO_2 change de façon significative, il faut aussi modifier le niveau de PEP dans la stratégie distension minimale.

68. Question : La mesure de la pression de plateau est-elle standardisée dans ce protocole?
    - Non, la mesure de la P_{PLAT} doit se faire selon les habitudes des centres. Il est impératif de bien noter la P_{PLAT} dans le CRF.

69. Question : Pourquoi la P_{PLAT} maximum est-elle de 27 dans le bras recrutement maximum et de 30 dans le bras distension minimale ?
    - Dans la plupart des études interventionnelles comparant des niveaux de PEP plus élevés à une stratégie de PEP faible, on retrouve des niveaux de PEP de 13 cmH_2O dans le groupe PEP élevée. Pour limiter la pression motrice à 14 cmH_2O, nous avons décidé de limiter la P_{PLAT} à 27 cmH_2O pour la stratégie recrutement maximal. Cette pression correspond aussi à la P_{PLAT} qui sépare les patients à risque de surdistension de ceux qui semblent mieux protégés lorsque le V_T est à 6 mL/kg PP[4]. La P_{PLAT} à 30 cmH_2O est la pression de plateau à ne pas dépasser dans l'étude ARMA, qui constitue le groupe contrôle du présent essai.

70. Question : Dans la stratégie distension minimale, est-ce un problème si nous délivrons une PEP plus basse que celle indiquée par la table ?
    - Il est recommandé de suivre les niveaux de PEP indiqués dans la table de correspondance PEP/FiO_2, en se plaçant aux niveaux de PEP les plus faibles possibles pour chaque palier de FiO_2 afin de limiter le stress statique tout en respectant les cibles d'oxygénation. Utiliser un niveau de PEP plus faible que ceux qui sont indiqués dans la table constitue une déviation de protocole qui doit être justifiée.

71. Question : Quels sont les critères de $PaCO_2$ dans les stratégies de ventilation ?
    - Il n'y a pas d'objectif de $PaCO_2$, mais des objectifs de pH et de gestion de l'acidose qui sont détaillés dans le manuel de l'investigateur. Dans ce contexte, l'hypercapnie est tout à fait admise et des mesures de réduction de l'espace mort sont recommandées pour maintenir le pH

4. Terragni PP et al. Am J Resp Crit Care 2007 ; 175 (2): 160-166.

dans des limites acceptables. L'hypocapnie doit être évitée en baissant la fréquence respiratoire et le V_T.

72. Question : selon quels principes doit-on régler la fréquence respiratoire ?
    - La fréquence respiratoire doit idéalement être inférieure à 35, avec un objectif de pH > 7.25

73. Question : Que fait-on si la diminution du V_T entraine une hypercapnie non contrôlable par l'augmentation de la fréquence respiratoire ?
    - Des mesures de réduction de l'espace mort, comme utilisation d'humidificateurs chauffants plutôt que de filtres échangeurs de chaleur et d'humidité, sont recommandées pour maintenir le pH dans des limites acceptables. La gestion de l'hypercapnie et de l'acidose est détaillée dans le manuel de l'investigateur.

74. Question : Est-il possible de curariser le patient avant le mettre en DV dans le bras curares en sauvetage ?
    - Non, sauf si le malade remplit les critères de la curarisation de sauvetage, qui devront être consignés dans le CRF. En revanche, il est tout à fait possible d'approfondir la sédation.

75. Question : Pouvons-nous faire des DV de consolidation ?
    - Les patients qui ont fait l'objet de la 2^{éme} randomisation doivent être mis en DV pour des séances de 16h ou plus. Les critères d'arrêt du DV sont ceux de l'étude PROSEVA : ratio $PaO_2/FiO_2 \geq 150$ mmHg, avec une PEP ≤ 10 cmH_2O et une $FiO_2 \leq 0.6$. Il n'est pas recommandé de mettre en DV des patients qui ont un $PaO_2/FiO_2 > 150$ mmHg.

Questions relatives au suivi en réanimation

76. Question : Lors de l'évaluation à 2H et 8H après l'application de la stratégie, l'absence de possibilité de recueil de la Ventilation minute dans l'e-CRF est-elle volontaire ?
    - Dans cette période, les patients sont en VAC et sédatés pour ne pas interférer avec la ventilation. Il sera donc possible d'évaluer la ventilation minute ($FRxV_T$). Cette stratégie a été retenue pour limiter le travail des investigateurs.

77. Question : Le patient conserve-t-il la stratégie issue de la 1ère randomisation après la 2ème randomisation ?
    - Oui, le patient conserve la stratégie recrutement maximal ou distension minimale **pendant toute la durée de l'étude**.

78. Question : Dans le score MRC, à quoi correspondent les Groupe 1, groupe 2, etc.… ?
    - Dans le score MRC pour la force musculaire, les "groupes" correspondent aux niveaux de cotation de 0 à 5 (ou 6) qui évaluent la capacité d'un muscle à se contracter et à bouger un membre, de l'absence totale de mouvement (0) à une force normale (5), en passant par des étapes comme la contraction visible (1), le mouvement sans gravité (2), le mouvement contre la gravité (3) et le mouvement avec résistance (4). Ces groupes représentent les grades de sévérité d'une faiblesse musculaire.

79. Question : Une déviation sera-t-elle retenue en cas de gazométrie non réalisée en cas de visite de suivi ?
    - La non-réalisation d'un examen protocolaire est une non-conformité. L'importance de la déviation sera appréciée au cas par cas au cours de l'étude, comme pour toutes les non-conformités.

80. Question : les traitements concomitants devront-ils être colligés tout au long de la participation du sujet ou seulement en cas d'EIG ?
    - Les traitements concomitants ne sont à saisir qu'en cas d'EIG, et pour évaluer l'imputabilité des traitements dans la survenue de l'EIG. Les traitements utilisés pour traiter l'EIG ne seront donc pas à saisir.

81. Question : Dans le CRF, pour les visites à partir de J1, la FiO_2 n'est pas demandée dans la partie gazométrie artérielle, est-ce normal ?
    - Ce point a été corrigé pour permettre la saisie de la FiO_2 et du rapport PaO_2/FiO_2 si la FiO_2 diffère entre le moment de recueil des paramètres ventilatoire et l'heure de la gazométrie.

82. Question : Dans les visites de suivi, faut-il recueillir une partie des paramètres ventilatoires au moment de la gazométrie et compléter avec les paramètres respiratoires post gazométrie, ou compléter l'ensemble des paramètres ventilatoires après la gazométrie ?
    - Idéalement, il faut collecter les paramètres ventilatoires au moment de la gazométrie.

83. Question : Le volume courant mesuré correspond-il au V_T expiré ?
    - Le volume courant mesuré correspond bien au V_T expiré.

84. Question : Pression maximale : est-ce la pression de crête en mode VAC ?
    - La pression maximale est bien la pression de crête en VAC.

85. Question : La pression haute réglée doit-elle être saisie uniquement pour la ventilation en pression ou est-ce un autre paramètre ?
    - La pression haute réglée s'applique uniquement aux modes en pression tels que la pression contrôlée et la ventilation spontanées avec aide inspiratoire.

86. Question : Compte tenu du fait que l'ECMO force l'arrêt de la stratégie protocolaire de ventilation, faut-il faire sortir de l'étude les patients sous ECMO ?
    - L'ECMO est un critère de non inclusion, mais si l'ECMO doit être débutée après l'inclusion, le patient reste dans l'étude et l'utilisation de l'ECMO est notée dans les thérapeutiques adjuvantes.

87. Question : l'usage de NO est-il interdit dans cette étude ?
    - Non, mais il s'agit d'une thérapeutique de sauvetage à renseigner dans le CRF.

88. Question : Les délais entre l'admission en réanimation et le début de la ventilation mécanique sont-ils à saisir comme des nombres entiers, et comptés en heure ? Comment est défini un jour d'étude ? De 8h à 8h ?
    - Les délais entre l'admission en réanimation et le début de la ventilation doivent être comptés en heures (nombres entiers). Un jour d'étude est défini en jour calendaire, de minuit à minuit.

89. Question : le relevé des données doit-il se faire à heure fixe ?
    - Le recueil de données doit être cohérent et reproductible au long de l'étude : heure fixe laissée à l'appréciation des investigateurs.

90. Question : Pourquoi les visites J4, 5 et 6 apparaissent-elles dans le CRF alors qu'elles n'apparaissent pas dans le flow chart ?
    - Elles apparaissent sous la dénomination "D1-D2-D3 after R2". Ces visites apparaissent en fonction de la date de la $2^{ème}$ randomisation que si la $2^{ème}$ randomisation n'a pas lieu à J0 mais à une autre date (cf. diapositive 26 du diaporama de mise en place).

91. Question : Que fait-on si un patient sort de réanimation avant J14 ou J28 ?
    - Vous devez remplir les données tant que le patient est en réanimation. Les données de J28 doivent être récupérées notamment en ce qui concerne le critère de jugement principal. Cette donnée est très importante car elle conditionne les adaptations des algorithmes de randomisation et les analyses intermédiaires.

92. Question : Concernant le recueil de données, doit-il se faire sur tous les J => De J1 jusqu'à la sortie de Réa et/ou J28 ou seulement sur J1, 2, 3, 7, 14 jusqu'à la sortie de Réa et/ou J28 comme écrit sur le diaporama de MEP ?
    - 1ère randomisation : données à recueillir aux jours 1, 2, 3, 7, 14, jusqu'à la sortie de réanimation, ainsi qu'à J28.
    - 2ème randomisation : données à recueillir aux jours 1, 2, 3, 7, 14 après la 2ème randomisation (dates ajustées par rapport à la date de la 2ème randomisation), jusqu'à la sortie de réanimation, et 28 jours après la 2ème randomisation.
    - Voici le détail de suivi selon les dates de la 2ème randomisation :
      ⇒ 2ème randomisation à J0 : J1, J2, J3, J7, J14, J28
      ⇒ 2ème randomisation à J1 : J2, J3, J4, J8, J15, J29 (→ donc recueil de J1 à J4, puis J7,J8,J14,J15, J28 et J29)
      ⇒ 2ème randomisation à J2 : J3, J4, J5, J9, J16, J30 (→ donc recueil de J1 à J5, puis J7,J9,J14,J16, J28 et J30)
      ⇒ 2ème randomisation à J3 : J4, J5, J6, J10, J17, J31 (→ donc recueil de J1 à J7, puis J10,J14,J17, J28 et J31)
    - Si le patient sort de réanimation avant J14, alors la visite J14 n'est pas applicable. En revanche, le J28 reste obligatoire, même si le patient est sorti. En résumé, il faut bien effectuer le recueil pour les deux randomisations, chacune selon ses propres jours de suivi.

Questions relatives aux questionnaires

93. Question : Est-il possible de faire compléter les questionnaires par courrier en créant un document source ?
    - C'est tout à fait possible, mais les frais d'envoi des courriers ne seront pas pris en charge dans le cadre de l'essai.

94. Question : Comment réaliser le score MOCA par téléphone ?
    - Il s'agit du score T-Moca, qui peut justement être réalisée par téléphone.

95. Question : devons-nous faire deux appels pour les questionnaires si les deux randomisations ont lieu à des jours différents ?
    - Non, les données peuvent être recueillies au cours du même appel, sauf les données de J28 qui doivent être recueillies précisément en fonction des dates de randomisation.

Questions portant sur des points règlementaires

96. Question : Y a-t-il un seul consentement pour les deux randomisations ?
    - Oui, absolument, il n'y a qu'un seul consentement.

97. Question : faut-il un consentement avant d'inclure le malade ?

- Le consentement du patient (peu probable) ou de ses proches doit être recueilli avant d'inclure le malade, sauf si le délai nécessaire pour l'obtenir est dangereux pour le patient. Dans ce cas, la procédure de consentement d'urgence peut être appliquée et le consentement de poursuite des proches devra être recueilli dès que possible, puis le consentement de poursuite patient sera obtenu dès qu'il sera en mesure de donner un consentement éclairé.

98. Question : que fait-on si le patient n'a pas la force de signer le consentement, mais est mesure de donner un consentement éclairé à l'oral ?
    - Dans ce cas, le médecin écrit pour le patient et le note sur le formulaire de consentement et le dossier médical.

99. Question : Que faire si le proche a donné son consentement à l'étude mais qu'à son réveil le patient refuse de donner son consentement à l'étude ?
    - Dans ce cas, le patient sort de l'étude.

100. Question : Le recueil de la non-opposition à l'utilisation des données n'est-il pas compliqué en pratique, notamment si l'on ne voit pas la famille ?
    - S'il n'est pas possible de voir la famille après le décès du patient, on peut essayer de les appeler pour connaitre leur opinion sur le sujet, et tracer l'appel et leur réponse dans le dossier médical

101. Question : Sur le document "non-opposition du Proche en cas de décès du patient", il n'y a pas de zone de recueil de l'identité du proche, est-ce normal ?
    - Réponse : doc type à ne pas modifier

102. Question : Est-il normal qu'il existe un registre des consentements patients mais pas de registre sur les consentements proches ?
    - Réponse : doc type à ne pas modifier

Questions relatives aux évènements indésirables

103. Question : Faut-il rechercher systématique un cœur pulmonaire aigu et un barotraumatisme ? Si oui, comment le tracer ? Y a-t-il besoin de documenter l'absence de suspicion de ces EI sur un document source de façon quotidienne ?
    - Cette recherche se fera selon la clinique et les modalités du soin courant. On part du principe que si rien n'est noté il n'y a pas d'atteinte, mais il est important de se poser la question de leur existence aux temps d'évaluation de l'étude ou ces données sont recueillies. En revanche il y a un délai de déclaration de 24h par l'envoi d'un mail à la pharmacovigilance, sous peine de non-conformité majeure (non déclaration d'un EIG dans les délais règlementaires). Si cela arrive le week-end, un mail à la vigilance signalant l'EIG par le médecin de garde (suivi d'un follow-up via l'impression de l'EIG complété sur CleanWeb) est suffisant, mais le mail doit être imprimé et archivé.

104. Question : Si aucune échographie de recherche de cœur pulmonaire aigüe n'est réalisée car il n'existe pas de suspicion clinique, faut-il remplir « non évaluée » ou « non » ?
    - Dans ce cas, il faut remplir « non évaluée » . Une modification de CleanWeb va faire apparaitre une question pour savoir si une échographie cardiaque a été réalisée dans les 24h précédent l'utilisation. Si c'est le cas, l'investigateur pourra répondre Oui ou Non à la question concernant la présence d'un cœur pulmonaire aigu. Dans le cas contraire, la réponse correcte sera « non évaluée ».

105. Question : Même question pour le barotraumatisme ?
    - Dans ce cas, il faut remplir « non évaluée ». Une modification de CleanWeb va faire apparaitre une question pour savoir si une radiographie pulmonaire, un scanner thoracique ou une échographie pulmonaire a été réalisée dans les 24h précédent l'utilisation. Si c'est le cas, l'investigateur pourra répondre Oui ou Non à la question concernant la présence d'un barotraumatisme. Dans le cas contraire, la réponse correcte sera « non évaluée ».

106. Question : Comment traiter efficacement une acidose sévère ?
    - Les objectifs de pH et les principes de gestion de l'acidose sont détaillés dans le manuel de l'investigateur, notamment pour ce qui concerne la prise en charge de l'acidose respiratoire. Les principes de correction de l'éventuelle composante métabolique de l'acidose sont laissés à l'appréciation des investigateurs selon les habitudes des centres.

107. Question : Une prise en charge spécifique est-elle prévue en cas de survenue de cœur pulmonaire aigu ?
    - Non, aucune prise en charge spécifique n'est prévue dans le protocole. La prise en charge est laissée à l'appréciation du clinicien.

108. Question : Recueillez-vous les cas d'insuffisance cardiaque droite ou gauche ?
    - Non, mais nous recueillons l'usage d'inotropes et de vasopresseurs, et il n'y a pas de modification de PEP prévue dans ce cas. Ce point est précisé dans le manuel investigateur.

Questions relatives aux études ancillaires

109. Question : Quelles sont les données à collecter pour les études ancillaires ?
    - Les études ancillaires démarreront dans un second temps. La participation se fera sur la base du volontariat, et les centres seront contactés par les responsables scientifiques pour connaitre les centres intéressés par ces études. Les données supplémentaires seront déterminées à ce moment.