

Protocole « OHE-REA »

« Incidence d'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit nasal chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs : étude prospective, multicentrique, épidémiologique, non contrôlée »

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Dr Jean Baptiste Lascarrou
Service de Médecine Intensive Réanimation
CHU Nantes
30 Boulevard Jean Monnet
44000 Nantes
02 40 08 73 76

Méthodologiste :

Mme Aurélie Le Thuaut
Direction de la Recherche Clinique et Investigation
CHU Nantes
Boulevard Jean Monnet

Promoteur:



CHU de Nantes

Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

rderecherche@chu-nantes.fr

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
eCRF	Electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)
FiO2	Fraction inspirée en di-oxygène
FR	Fréquence Respiratoire
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRA	Insuffisance Respiratoire Aigue
MIR	Médecine Intensive Réanimation
OHD	Oxygénothérapie à Haut Débit nasal
PEP	Pression Expiratoire Positive
RNI	Recherche Non Interventionnelle
RP	Radiographie Pulmonaire
SpO2	Saturation Pulsée en di-oxygène
TEC	Technicien d'Etude Clinique
VNI	Ventilation Non Invasive

TABLE DES MATIERES

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	5
2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	7
2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL.....	7
2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	7
2.3. OBJECTIF ET CRITERES D'EVALUATION DES ETUDES ANCILLAIRES	8
3. POPULATION ETUDIEE.....	9
3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	9
3.2. CRITERES D'INCLUSION	9
3.1. CRITERES DE NON-INCLUSION	9
3.2. CRITERES D'EXCLUSION DE L'ANALYSE	10
4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	11
4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE	11
4.2. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES	11
4.3. CALENDRIER DE L'ETUDE.....	11
5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES.....	13
5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE	13
5.2. STATISTIQUES	14
6. SECURITE / EFFET INDESIRABLE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
7. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES.....	16
7.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE.....	16
7.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	16
7.3. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
7.4. MONITORING DE L'ESSAI ET CONTROLE QUALITE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
7.5. INSPECTION / AUDIT	16
7.6. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE	16
7.7. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	16
7.8. DEVENIR DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES.....	16
8. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	18
8.1. INFORMATION DU PATIENT.....	18
8.2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT	18
8.3. INFORMATION DU PROCHE DU PATIENT NE POUVANT EXPRIMER SA VOLONTE.....	18
8.4. DISPOSITIONS EN CAS DE DECOUVERTE FORTUITE D'INFORMATIONS INTERESSANT LA SANTE DU PATIENT.....	18
8.5. COMITE D'ETHIQUE.....	18
8.6. CONFLITS D'INTERETS.....	19

INTRODUCTION

L'oxygénothérapie à haut débit nasale (OHD) est une technique récente permettant de délivrer un mélange gazeux humidifié et réchauffé à un haut débit par l'intermédiaire de larges canules nasales. Cette technique est de plus en plus utilisée depuis la publication de l'étude FLORALI conduite dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aigüe non hypercapnique. Cette technique permet d'administrer des FiO₂ élevées, de générer un faible niveau de pression expiratoire positive (PEP) dans les voies aériennes et également un lavage-rinçage de l'espace mort, grâce au haut débit nasal. L'OHD est privilégiée par rapport à la ventilation non invasive, du fait d'un meilleur confort et d'une diminution de la morbi-mortalité respiratoire, notamment chez l'immunodéprimé. Cette technique s'est également révélée efficace en post-extubation notamment en chirurgie cardiaque.

Malgré les avantages sus-cités, certaines études commencent à alerter sur les risques de retard d'intubation chez les patients traités par OHD. L'utilisation de cette technique d'oxygénation nécessite une expertise de l'équipe médicale et paramédicale afin de ne pas retarder l'intubation. Nous voulons effectuer une étude multicentrique observationnelle à visée épidémiologique afin de faire un état des lieux sur les modalités d'utilisation de l'OHD : indication, durée, débits utilisés, modalités de sevrage.

Le but de cette étude est d'inclure tous les patients hospitalisés en unité de réanimation et mis sous OHD soit en post-extubation ou pour toutes autres raisons. Les services appliqueront leurs protocoles locaux sans modification de leur pratique et relèveront les données cliniques et paracliniques dans le CRF décrit ci-dessous. Les patients seront inclus et monitorés tant qu'ils sont sous OHD, jusqu'à 48h après le sevrage et nous évaluerons le taux d'intubation et de survie en réanimation.

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Les références bibliographiques figurent en annexe du document.

L'oxygénothérapie est l'un des traitements les plus prescrits en médecine, en particulier chez les patients en soins intensifs. C'est une thérapie adjuvante en tant que support respiratoire dont le but est de maintenir une **ventilation et une oxygénation optimales** et d'améliorer les échanges gazeux alvéolaires. L'OHD est en plein essor et de plus en plus utilisée, en alternative à l'oxygénothérapie standard, chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë (IRA). Cette technique **d'oxygénothérapie nasale, humidifiée et réchauffée à haut débit**, développée initialement en pédiatrie est une alternative simple et efficace chez l'adulte en IRA hospitalisé en réanimation (1) (2) (3). L'OHD permet de délivrer un mélange gazeux avec **un débit maximal de 70l/min** d'oxygène par l'intermédiaire d'un générateur connecté à une chambre **d'humidification et de réchauffement** des gaz à 37° (4) (5). L'OHD offre plusieurs **avantages physiologiques** qui pourraient encourager son utilisation : administration d'une **fraction inspirée en oxygène (FiO2) élevée**, génération d'un **faible niveau de PEP** dépendante du débit, **réduction de la résistance naso-pharyngée** et **lavage-rinçage de l'espace mort** anatomique, grâce au haut débit nasal (6) (7) (8) (9). Il s'agit également d'une **technique confortable** en comparaison à la VNI (2).

Ce moyen d'oxygénothérapie est de **plus en plus utilisé** en pratique courante chez nos patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire non hypercapnique, d'autant plus que ce motif d'admission représente environ **30% de nos patients** (10) (11). L'OHD est intéressante du fait des **avantages physiopathologiques** sus-cités et notamment chez les patients en IRA qui sont hypoxémiques. Ces patients ont un travail respiratoire plus important avec une augmentation du débit inspiratoire pouvant atteindre jusqu'à 30-40l/min en moyenne et dépasser 60l/min, voire 120l/min (12) (13). Ce débit ne peut pas être compensé par l'oxygénothérapie conventionnelle, **limitée à 15l/min**, ce qui est insuffisant pour garantir une concentration d'oxygène constante et élevée au cours de l'inspiration, d'où l'intérêt de l'OHD pouvant délivrer un **débit maximal de 70l/min**.

Son utilisation est en croissance exponentielle depuis 2015, année de publication de l'étude multicentrique FLORALI, comparant différentes méthodes d'oxygénothérapie (OHD vs Oxygénothérapie conventionnelle vs VNI/OHD) chez 310 patients en insuffisance respiratoire aiguë non hypercapniques (2). Dans cette étude, le critère de jugement principal est le taux d'intubation. Il n'y a pas de différence significative ($p=0.17$) entre les 3 techniques utilisées : OHD (37.7%), oxygénation conventionnelle (46.8%) et VNI/OHD (50%), malgré une **nette diminution de la mortalité à J90 ($p=0.02$)** dans le groupe OHD (12%) en comparaison aux 2 autres stratégies mais il s'agit d'un critère de jugement secondaire. Cependant, chez les patients les plus hypoxémiques ($P/F \leq 200$), l'analyse post-hoc retrouve un **taux d'intubation significativement plus faible ($p=0.009$)** chez les patients traités par OHD seule (35%) par rapport au groupe oxygénothérapie conventionnel (53%) et VNI/OHD (58%), avec la même constatation concernant le nombre de jour sans ventilation mécanique. Ces auteurs ont également publié une analyse post-hoc de cette étude. Ils ont analysé l'effet de l'OHD chez **82 patients immunodéprimés** et concluent en un meilleur pronostic des patients traités par OHD en comparaison à ceux traités soit par oxygénothérapie conventionnelle soit par VNI. Ils retrouvent un **taux d'intubation significativement plus faible ($p=0.04$)** dans le groupe OHD (31%) par rapports aux groupes oxygénothérapie conventionnelle (43%) et VNI (65%). Ces résultats sont à interpréter avec prudence car Lemiale *et al.*, dans une grande étude multicentrique randomisée, n'ont pas montré de différence significative en terme d'intubation de morbi-mortalité chez **374 patients immunodéprimés**, en IRA, traités par VNI (OHD seule ou VNI/OHD) ou oxygénothérapie standard (14). Ces résultats sont intéressants, bien que ce soient des analyses post-hoc et des critères de jugement secondaires. Une étude randomisée française multicentrique a été publiée récemment

et confirme les résultats de l'équipe de Lemiale (l'OHD ne fait pas mieux que l'oxygénothérapie standard chez les patients immunodéprimés) (15). Concernant ces patients, une autre étude multicentrique randomisée contrôlée française est en cours (NCT02978300).

Actuellement **de plus en plus de patients**, admis pour IRA non hypercapnique, sont traités par OHD en première intention ainsi qu'en post-extubation, du fait de ses avantages physiopathologiques, de son confort et de sa simplicité de mise en place et d'utilisation, et ceci malgré le résultat d'une seule étude multicentrique randomisée, positive seulement sur les critères secondaires et analyses post-hoc. De plus, une méta-analyse récente, de Corley et al., d'études randomisées sur l'utilisation de l'OHD conclue en un **niveau de preuve insuffisant** pour recommander l'OHD chez les patients en IRA (16) avec un risque de retard à l'intubation de ces patient. Il faut cependant noter que les études analysées sont hétérogènes en termes de patients, de mode d'administration de l'OHD et d'étiologie de l'IRA. Certains auteurs s'intéressent à des paramètres tel que le ROX index afin de cibler les patients à risques ou non d'évoluer vers l'intubation chez les patients traités par OHD ce qui permettrait de sécuriser son utilisation e de guider les cliniciens (17). Des études sont en cours pour étudier l'intérêt de ce dispositif chez les patients en insuffisance respiratoire chronique admis pour une IRA hypercapnique en comparaison à l'oxygène standard entre les séances de VNI (NCT03406572) (18). Ces auteurs ont également publiés une étude concernant l'utilisation de l'OHD en pré oxygénation en comparaison au BAVU et ont démontré une diminution des désaturation en pré intubation (19). Cependant d'autres auteurs ont modéré ces résultat dans une autre étude randomisée avec une méthodologie différente, notamment en terme d'utilisation de l'OHD en oxygénation apnéique (absence de luxation mandibulaire) (20). Ces résultats montrent encore l'hétérogénéité des pratiques quant à son utilisation en pré intubation.

Concernant son utilisation en post-extubation, l'OHD est de plus en plus utilisé notamment en post-opératoire sans réel bénéfice prouvé dans la littérature (21) (22).

Par exemple, au CHU de Nantes dans le service de Médecine Intensive Réanimation (MIR), sur l'année 2017, 110 patients en IRA, ont été traités par OHD sur 191 patients admis pour IRA, **soit 58%** (chiffres institutionnels). Il y a un engouement certain quant à cette technique d'oxygénation en réanimation malgré le niveau de preuve faible, d'où l'intérêt de notre étude épidémiologique.

Il s'agit d'une étude **prospective, observationnelle, multicentrique (20 centres), épidémiologique** dont l'objectif principal est **d'évaluer l'incidence d'utilisation de l'OHD**. Afin de calculer l'incidence d'utilisation de l'OHD, nous demanderons aux différents centres de nous fournir le nombre de patients hospitalisés en réanimation sur la période d'inclusion.

2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

2.1.1. Objectif principal

Le but de cette étude est d'évaluer l'incidence d'utilisation de l'Oxygénothérapie à haut débit nasal (OHD) chez les patients admis en réanimation.

2.1.2. Critère d'évaluation principal

- Incidence définie par : le rapport du nombre de patient sous OHD sur le nombre de patient admis en réanimation durant la période d'inclusion.

2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

2.2.1. Objectif(s) secondaire(s)

Évaluation de la morbi-mortalité en réanimation : taux de ré-intubation, échec de sevrage, modalité de sevrage de l'OHD.

Données épidémiologiques : modalités d'utilisation, durée d'utilisation et indications.

Ces analyses seront réalisées après exclusion des patients ayant reçu de l'OHD uniquement en preoxygénation avant intubation (défini par une durée d'utilisation inférieure à 30 minutes) et séparation des patients inclus selon l'emploi d'une stratégie curative ou préventive.

2.2.2. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

- Durée définie par : nombre d'heures d'utilisation de l'OHD chez les patients de réanimation jusqu'au sevrage (défini par l'arrêt de l'OHD sur durée minimale de 48h) et/ou l'échec de l'OHD définis par la reprise de l'OHD à 48h ou l'intubation du patient.
- Recours à la ventilation mécanique artificielle : taux d'intubation, timing par rapport à l'initiation de l'OHD
- Mortalité en réanimation
- Durée d'hospitalisation en réanimation
- Critères nécessitant une intubation : FR élevée, niveau de FiO₂ élevé, SpO₂/FiO₂ ou PaO₂/FiO₂ diminué
- Critères de sevrage de l'OHD : FR<30/min, niveau de FiO₂ en baisse, SpO₂/FiO₂ ou PaO₂/FiO₂ élevé, amélioration clinique...
- Modalité de sevrage : durée, diminution du débit inspiratoire ? Niveau de FiO₂ ?
- Tolérance de l'OHD : survenue d'épistaxis, inconfort naso-pharyngé décrit par patient

2.3. OBJECTIF ET CRITERES D'EVALUATION DES ETUDES ANCILLAIRES

Non applicable

3. POPULATION ETUDIEE

3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

- Tous les patients adultes, majeurs, admis en réanimation et traités par OHD (indication laissée à la discrétion du clinicien). Les patients seront inclus en urgence, s'agissant d'une étude observationnelle à visée épidémiologique, une simple information du patient ou à ses proches sera délivrée, sans consentement nécessaire.
- Les inclusions se dérouleront sur un an avec comme objectif l'inclusion de 30 patients par centre jusqu'à obtention de 300 patients en stratégie curative et 300 patients en stratégie préventive (on émet l'hypothèse que 50% des patients recevront l'OHD avant intubation et 50% après extubation, les centres poursuivront les inclusions pour les 2 sous-groupes jusqu'à l'obtention des 30 patients dans chaque sous-groupe).
- Il est prévu que 20 centres français participeront à cette étude
- Le recrutement sera effectué par le praticien en charge du patient puis les données clinico-biologiques seront recueillies, de façon biquotidienne, dans un CRF papier, sans modifier les pratiques habituelles des différents services. Ces données seront analysées ultérieurement par l'investigateur principal et les analyses statistiques seront réalisées par une statisticienne indépendante.
- Les patients en stratégie curative ou préventive seront définis par :
 - Curative :
 - Détresse respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique
 - Décompensation de bronchite chronique (acidose hypercapnique)
 - Autre
 - Utilisation en post-extubation en sauvetage à la suite d'une première méthode d'oxygénation
 - Préventive :
 - Utilisation en post-extubation en prophylaxie en première méthode immédiate

3.2. CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients adultes, majeurs, admis en réanimation traités par OHD (indication laissée à la discrétion du clinicien).

3.1. CRITERES DE NON-INCLUSION

Les critères de non-inclusion sont :

- patient mineur,
- patient majeur sous tutelle,
- personnes protégées
- femme enceinte
- inclusion préalable dans l'étude

L'utilisation de l'OHD en post extubation ne représente pas un critère de non inclusion

3.2. CRITERES D'EXCLUSION DE L'ANALYSE

Les patients mis sous OHD uniquement pour la pré-oxygénation avant intubation seront exclus de l'analyse (cette indication sera définie par la réalisation d'une intubation dans les 30 minutes suivant la mise sous OHD).

4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude **observationnelle**, épidémiologique
- ❖ Etude **multicentrique** nationale (France)
- ❖ Etude **prospective**

4.2. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES

4.2.1. Description détaillée des paramètres d'évaluation

Non applicable

4.2.2. Description des techniques et analyses

Non applicable

4.2.3. Rattachement à une biocollection

Non applicable

4.3. CALENDRIER DE L'ETUDE

Tous les patients majeurs hospitalisés, dans une unité de soins intensifs et/ou réanimation et traités par OHD seront inclus (on prévoit une durée totale d'inclusion de 1 an dans les centres). Les données cliniques, biologiques et radiologiques seront reportées dans un CRF papier par le clinicien en charge du patient (Cf annexe)

S'agissant d'une étude observationnelle, aucune intervention supplémentaire n'est demandée, nous recueillerons les données en fonction des pratiques des services.

4.4. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

4.4.1.Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

La sortie prématurée de l'étude sera possible en cas d'opposition secondaire du patient à la poursuite de participation à la recherche.

4.4.2.Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Les modalités de la prise en charge médicale des personnes prévues en cas d'arrêt prématuré d'étude sont laissées à la charge du praticien en charge du patient. De même, quant à l'évaluation de l'intolérance de la technique, le recours à l'intubation oro-trachéale et la mise sous assistance respiratoire.

Pour les modalités d'exploitation des données des personnes ayant arrêté prématurément l'étude, se reporter à la section statistique.

5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

5.1.1. Recueil des données

5.1.1.1. Cahier d'observation

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à la recherche est réalisé par l'intermédiaire d'un cahier d'observation papier.

5.1.2. Traitement et circulation des données

5.1.2.1. Généralités

La saisie, la consultation ou la modification des données ne sera possible que via le CRF papier

Ces données sont enregistrées, codées, dans une base de données Excel (Microsoft, Redmond, USA). La structure de la base de données sera approuvée par le responsable de la recherche, et celle-ci sera en mise en place en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

5.1.2.2. Description de l'utilisation (exclusive ou non) de données extraites de systèmes d'information existants ou de bases d'études déjà réalisées

Non applicable

5.1.2.3. Origine et nature des données nominatives recueillies et justification du recours à celle-ci

Non applicable

5.1.2.4. Destinataires des données

Les données seront analysées par l'investigateur principal : Dr Jean-Baptiste Lascarrou ainsi que deux co-investigateurs, les Dr Julien Cadiet et Dr Jean Morin, ainsi que par la statisticienne Mme Le Thuaut.

5.1.3. Identification du participant

L'investigateur principal et les co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des personnes se prêtant à la recherche en leur attribuant un code.

Ce code est utilisé pour tous les CRF et tous les documents joints (compte-rendus d'examens d'imagerie, de biologie...). C'est la seule information qui permet à posteriori de faire la correspondance avec les données nominatives du participant. Pour cela, une table de correspondance sera mise en place et conservée au sein du service sous la responsabilité de l'investigateur qui aura seul accès à ce document.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition de ce système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche.

La règle de codage est la suivante : 1ère lettre du prénom + 1ère lettre du nom, mois et année de naissance, N° d'inclusion

5.1.4. Durée de conservation et transfert des données

Les données seront conservées 15 ans. Aucun transfert de données n'est prévu.

5.1.5. Données informatisées et soumission à la CNIL

Le traitement des données sera enregistré dans le registre RGPD du CHU de Nantes.

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

Le protocole entre dans le champ de la méthodologie de référence MR004 à laquelle se conforme le CHU de Nantes.

5.2. STATISTIQUES

5.2.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Une analyse descriptive sera effectuée pour l'ensemble des variables. Les variables quantitatives seront exprimées en moyenne $\pm$ écarts-type ou médiane. L'étude des relations entre les variables

qualitatives et quantitatives sera effectuée à partir des tests de Student et de Wilcoxon. L'étude des relations entre variables qualitatives sera réalisée à partir du test du Chi-2 et de Fisher. Une analyse multivariée sera effectuée afin d'identifier les facteurs de risque d'échec de sevrage de l'OHD.

Le risque de première espèce est fixé à 5%. L'ensemble des analyses sera effectué sous le logiciel SAS v.9.1.3.

5.2.2. Justification statistique du nombre d'inclusions

On prévoit l'inclusion de 30 patients par centre dans environ 20 centres. Au total 600 patients seront inclus sur une période d'un an.

5.2.3. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Il s'agit d'une étude observationnelle, il n'y aura donc pas d'analyse intermédiaire.

5.2.4. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes seront imputées selon une stratégie d'imputation en chaîne. Une analyse de sensibilité sera réalisée sur les données complètes.

6. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

6.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Il s'agit d'une recherche observationnelle, donc non interventionnelle hors loi Jardé, car nous ne modifions pas les pratiques de service, nous ne demandons pas d'examens complémentaires supplémentaires par rapport aux habitudes du service. Il s'agit d'une étude épidémiologique.

6.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité. Le cas échéant, le promoteur pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

6.3. INSPECTION / AUDIT

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

6.4. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.
La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

6.5. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés en fonction de la vitesse d'inclusion des patients. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs.

6.6. DEVENIR DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

S'agissant d'une étude observationnelle, les échantillons biologiques prélevés, font suite à une prescription du praticien en charge du patient en fonction des pratiques de services et des besoins

diagnostiques et de suivi des patients. Ces échantillons seront détruits conformément aux habitudes des laboratoires d'analyse médicale.

6.7. ARCHIVAGE DES DONNEES SOURCES

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour au moins 5 ans après la fin de l'étude.

7. CONSIDERATIONS ETHIQUES

7.1. INFORMATION DU PATIENT

Les cliniciens associés à l'étude, qui recrutent les patients, apporteront une information orale claire, répondront aux questions des patients : la note d'information écrite sera ensuite remise au patient.

La lettre d'information (cf annexe) mentionne en clair que le retrait de l'étude de la part du patient (ou de ses proches) est entièrement libre et ne modifie en rien sa prise en charge médicale.

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche ; il datera cette information.

7.2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT

Dans le cadre de cette étude observationnelle et selon le décret de la Loi Jardé, la non-opposition des patients sera recherchée, inscrite dans le dossier médical et un document écrit l'informant de cette recherche lui sera donné.

7.3. INFORMATION DU PROCHE DU PATIENT NE POUVANT EXPRIMER SA VOLONTE

Les proches seront informés de la participation du patient à l'étude et ce dernier sera informé quand il sera apte à recevoir l'information.

7.4. DISPOSITIONS EN CAS DE DECOUVERTE FORTUITE D'INFORMATIONS INTERESSANT LA SANTE DU PATIENT

Non applicable

7.5. COMITE D'ETHIQUE

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable du comité d'éthique de la société de réanimation de langue française. Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

7.6. *CONFLITS D'INTERETS*

L'investigateur coordinateur de l'étude ne déclare aucun conflit d'intérêt.

LISTE DES ANNEXES

1. Listing des intervenants principaux et coordonnées (investigateurs, ...)
2. Résumé du protocole
3. Références bibliographiques
4. Note d'information patient et proche
5. Cahier d'observation

ANNEXE 1 : LISTING DES INTERVENANTS PRINCIPAUX

Centre	Nom & Prénom	Spécialité	Nom de l'établissement	Nom et adresse du service de rattachement	E-mail
1	Lascarrou Jean-Baptiste	Réanimateur	CHU Nantes	Médecine Intensive Réanimation	Jeanbaptiste.lascarrou@chu-nantes.fr
2	Cadiet Julien	Anesthésiste-réanimateur	CHU Nantes	Réanimation CTCV	julien.cadiet@chu-nantes.fr
3	Morin Jean	Pneumologue	CHU Nantes	Soins intensifs de pneumologie	jean.morin@chu-nantes.fr
4	Colin Gwenhael	Réanimation	CHD Vendée	Médecine Intensive Réanimation	Gwenhael.colin@chd-vendee.fr
5	Jonas Maud	Réanimation	CH Saint Nazaire	Médecine Intensive Réanimation	m.jonas@ch-saintnazaire.fr
6	Erhmann Stephan	Réanimation	CHU Tours	Médecine Intensive Réanimation	stephanehrmann@gmail.com
7	Ricard Jean-Damien	Réanimation	CHU Colombes	Médecine Intensive Réanimation	Jean-damien.ricard@aphp.fr
8	Delbove Agathe	Réanimation	CH Vannes	Médecine intensive réanimation	agathe.delbove@gmail.com

ANNEXE 2 : RESUME DU PROTOCOLE

Titre de l'étude	«Incidence d'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit nasal chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs : étude prospective, multicentrique, épidémiologique, non contrôlée»
Mots clés	Oxygénothérapie haut débit nasal (OHD), utilisation, sevrage.
Promoteur	CHU DE NANTES
N° de version et date	V2 du 08/06/2019
Investigateur coordonnateur (si étude multicentrique)	Dr Jean Baptiste Lascarrou
Nombre de centres prévus	20 centres français
Type d'étude / Design d'étude	Recherche non Interventionnelle ❖ Multicentrique ❖ Non contrôlée ❖ Prospective
Planning de l'étude	❖ Durée totale : 12 mois jusqu'à 300 patients inclus en stratégie curative et 300 patients en stratégie préventive ❖ Période de recrutement : 12 mois ❖ Durée de suivi par patient : 1 mois
Nombre de cas prévisionnel	600 patients
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Incidence d'utilisation de l'Oxygénothérapie à haut débit nasal (OHD) chez les patients admis en réanimation. Objectifs secondaires : Evaluation de la morbi-mortalité en réanimation : taux de ré-intubation, échec de sevrage, modalité de sevrage de l'OHD. Données épidémiologiques : durée d'utilisation, modalités d'utilisation et indications.
Critère de jugement	Critère de jugement principal : - Incidence définie par : le rapport du nombre de patient sous OHD sur le nombre de patient admis en réanimation durant la période d'inclusion. Critères de jugement secondaires : - Recours à la ventilation mécanique artificielle : taux d'intubation, timing par rapport à l'initiation de l'OHD - Durée d'utilisation - Mortalité en réanimation - Durée d'hospitalisation en réanimation - Critères nécessitant une intubation : FR élevée, niveau de FiO2 élevé, SpO2/FiO2 ou PaO2/FiO2 diminué - Critères de sevrage de l'OHD : FR<30/min, niveau de FiO2 en baisse, SpO2/FiO2 ou PaO2/FiO2 élevé, amélioration clinique... - Modalité de sevrage : durée, diminution du débit inspiratoire ? Niveau de FiO2 ?

	- Tolérance de l'OHD : survenue d'épistaxis, inconfort naso-pharyngé décrit par patient
Traitement, acte, combinaison d'actes à l'étude (si applicable)	NA
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	Tous les patients adultes hospitalisés en réanimation traités par OHD seront inclus. L'utilisation d'OHD en post extubation ou en post-opératoire ne constitue pas un critère d'exclusion. Les critères de non inclusion seront : - patient mineur, - patient majeur sous tutelle, - personnes protégées - femme enceinte - inclusion préalable dans l'étude
Calendrier des différentes visites et des différents examens	Les pratiques des centres ne seront pas modifiées, les praticiens en charge des patients colligeront les données cliniques et biologiques de façon biquotidienne en fonction des examens, surveillance et examens paracliniques pratiqués.
Analyse statistiques	Une analyse descriptive sera effectuée pour l'ensemble des variables. Les variables quantitatives seront exprimées en moyenne $\pm$ écarts-type ou médiane. L'étude des relations entre les variables qualitatives et quantitatives sera effectuée à partir des tests de Student et de Wilcoxon. L'étude des relations entre variables qualitatives sera réalisée à partir du test du Chi-2 et de Fisher. Une analyse multivariée sera effectuée afin d'identifier les facteurs de risque d'échec de sevrage de l'OHD. Le risque de première espèce est fixé à 5%. L'ensemble des analyses sera effectué sous le logiciel SAS v.9.1.3.

ANNEXE 3 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Frat J-P, Brugiére B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care. Respiratory Care*; 2015 Feb;60(2):170–8.
2. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
3. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010 Apr;55(4):408–13.
4. Frat JP, Goudet V, Girault C. [High flow, humidified-reheated oxygen therapy: a new oxygenation technique for adults]. *Rev Mal Respir*. 2013 Oct 1;30(8):627–43.
5. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):297–7.
6. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society*; 2017 May 1;195(9):1207–15.
7. Möller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*; 2015 Jun 15;118(12):1525–32.
8. Möller W, Feng S, Domanski U, Franke K-J, Celik G, Bartenstein P, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*; 2017 Jan 1;122(1):191–7.
9. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care. Respiratory Care*; 2015 Oct;60(10):1369–76.
10. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1334–49.
11. Cook D, Brower R, Cooper J, Brochard L, Vincent J-L. Multicenter clinical research in adult critical care. *Critical Care Medicine*. 2002 Jul 1;30(7):1636.
12. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1985 Dec;63(6):598–607.
13. Gibson RL, Comer PB, Beckham RW, McGraw CP. Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment. *Anesthesiology*. 1976 Jan;44(1):71–3.
14. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA. American Medical Association*; 2015 Oct 27;314(16):1711–9.

15. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2099–107.
16. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 May 30;5(12):CD010172.
17. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High Flow Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018 Dec 21;:rccm.201803–0589OC.
18. Ricard J-D, Dib F, Esposito-Farese M, Messika J, Girault C, REVA Network. Comparison of high flow nasal cannula oxygen and conventional oxygen therapy on ventilatory support duration during acute-on-chronic respiratory failure: study protocol of a multicentre, randomised, controlled trial. The “HIGH-FLOW ACRF” study. *BMJ Open*. British Medical Journal Publishing Group; 2018 Sep 19;8(9):e022983.
19. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Critical Care Medicine*. 2015 Mar;43(3):574–83.
20. Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, Bachoumas K, Clavieras N, Egretteau P-Y, et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Sep;41(9):1538–48.
21. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. American Medical Association; 2015 Jun 16;313(23):2331–9.
22. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencwajg S, Delay J-M, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Dec;42(12):1888–98.

ANNEXE 4: Cf fichiers joints

ANNEXE 5: Cf fichiers joints