Prévalence et facteurs prédictifs d'un échec très précoce d'une VENTilation non-invasive initiée aux urgences.
Etude observationnelle prospective du réseau IRU

VENT-IRU

Code

PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE ET CONFORME A LA MR004

Version n°*1* du *03/07/2023*

Cette recherche a obtenu le financement de *la Société Française de Médecine d'urgence*

Gestionnaire (Responsable de traitement) :
Centre Hospitalier Universitaire CHU Poitiers

Personne qui dirige et surveille la recherche (Responsable de la mise en œuvre) :
Dr MARJANOVIC Nicolas

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :
Nom et coordonnées du Centre de Méthodologie et de Gestion des données et du méthodologiste

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 4.0 du 18/01/2022 du protocole-type du GIRCI SOHO

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR

Page de signature du protocole

Prévalence et facteurs prédictifs d'un échec très précoce d'une VENTilation non-invasive initiée aux urgences.
Etude observationnelle prospective du réseau IRU
VENTIRU
Code

Gestionnaire
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
2 rue de la Milétrie 86 000 Poitiers
Tel : *05 49 44 44 44*
Fax : *00 00 00 00 00*
Courriel : *courriel*

à *Poitiers d'exercice,* le *: 03/07/2023*

Titre et nom du représentant du gestionnaire
Signature

Personne qui dirige et surveille la recherche
Docteur MARJANOVIC Nicolas
2 rue de la Milétrie 86 000 Poitiers
Tel : *05 49 44 44 44 (41 873)*
Fax : *00 00 00 00 00*
Courriel : *Nicolas.MARJANOVIC@chu-poitiers.fr*

à *CHU Poitiers* le *: 03/07/2023*

Dr MARJANOVIC
Signature

Personne qui réalise la recherche
Docteur LESTIENNE Jérémie
2 rue de la Milétrie 86 000 Poitiers
Tel : *05 49 44 44 44 (41.358)*
Fax : *00 00 00 00 00*
Courriel : *Jeremie.LESTIENNE@chu-poitiers.fr*

à *CHU Poitiers* le *: 03/07/2023*

Docteur LESTIENNE
Signature

SOMMAIRE

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE 3

1. RESUME DE LA RECHERCHE 7

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE 10

2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES 10
2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE 10
2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES ET CONCEPTION DE LA RECHERCHE 13
2.4. RETOMBEES ATTENDUES 13

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE 14

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL 14
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES 14

4. CRITERES D'EVALUATION 14

4.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL 14
4.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES 15

5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE 17

5.1. CRITERES D'INCLUSION 17
5.2. CRITERES DE NON INCLUSION 17
5.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT 17

6. STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE 17

7. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE 18

7.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE 18

8. COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES 18

8.1. OBJECTIFS **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
8.2. DESCRIPTION DE(S) (LA) COLLECTION(S) **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
8.3. TRANSPORT **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
8.4. CONSERVATION **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
8.5. DEVENIR DE LA COLLECTION **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

9. ASPECTS STATISTIQUES 18

9.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE 18
9.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES 18

10. GESTION ET TRAITEMENT DES DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE 19

10.1. DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES 19
10.2. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES 19
10.3. GESTION ET CIRCUIT DES DONNEES 19
10.4. CONFIDENTIALITE DES DONNEES 19
10.5. CESSION DES DONNEES 20
10.6. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE 20

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE 21

11.1. ACCES AUX DONNEES 21
11.2. SUIVI DE LA RECHERCHE 21
11.3. CONTROLE QUALITE 21
11.4. AUDIT ET INSPECTION 21

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES 22

12.1. INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES 22

* RECHERCHE PROSPECTIVE **22**

12.2. CONFORMITE AUX TEXTES DE REFERENCE 22
12.3. AMENDEMENT AU PROTOCOLE 23

13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 24

13.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES 24
13.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS 24

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 25

ANNEXES 27

LISTE DES ABREVIATIONS

VNI : Ventilation non invasive

OAP : Œdème aiguë pulmonaire

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

PaO2 : Pression artérielle en oxygène

FIO2 : Fraction inspirée en oxygène

OR : Odd Ratio

SpO2 : Saturation en oxygène

PaCO2 : Pression artérielle en dioxyde carbone

HCO3- : Bicarbonate

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHR : Centre Hospitalier Régional

VS-PPC : Ventilation spontanée – pression positive continue

VS-AI-PEP : Ventilation spontanée – Aide inspiratoire – Pression expiratoire positive

1. RESUME DE LA RECHERCHE

GESTIONNAIRE	Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE	Dr MARJANOVIC Nicolas
TITRE	VENTIRU : Prévalence et facteurs prédictifs d'échec très précoce de la ventilation non invasive initiés aux urgences. Etudes observationnelles du réseau IRU
JUSTIFICATION / CONTEXTE	La ventilation non-invasive (VNI) est une méthode de ventilation mécanique où l'interface entre le patient et le ventilateur est généralement un masque facial ou bucco-nasal. C'est une alternative à la ventilation invasive qui permet d'éviter les complications liées à l'intubation, diminuer la durée de séjour en réanimation et est associé à un meilleur pronostic. L'échec de la VNI est le principal risque d'un traitement par VNI. Plusieurs définitions existent dans la Littérature, mais il est généralement défini par le recours à une intubation orotrachéale après un traitement par ventilation non-invasive. On distingue les échecs très précoce, survenant dans les 60 premières minutes de traitement, les échecs précoces, pour des événements survenant dans les 48 heures et les échecs tardifs pour des échecs survenant au-delà des 48 heures. Dans les services d'urgences, l'échec de VNI et ses facteurs de risque n'ont été étudiés que dans des études rétrospectives et monocentriques, et l'indication était dans la majeur partie des cas dans la pathologie respiratoire hypoxémique de novo, et non dans l'exacerbation d'une pathologie chronique cardiaque ou respiratoire.. De plus, un échec de VNI aux urgences est rapporté pour 27 à 50% des patients, soit beaucoup plus que dans les services de réanimations, et les facteurs de risque d'échec discordent d'une étude à l'autre. Ainsi, il est difficile de déterminer quelle est la prévalence réelle de l'échec ou de l'absence de succès à une heure d'une VNI aux urgences, ou encore d'identifier les facteurs qui y sont associés. Pourtant, les services d'urgence sont une étape cruciale de la prise en charge des patients nécessitant une VNI.
OBJECTIFS	Mesurer la prévalence de l'absence de succès très précoce d'une ventilation non invasive Objectifs secondaires :

	- Identifier les facteurs associés à une absence de succès très précoce d'une ventilation non-invasive aux urgences. - La mortalité à 7 jours - L'échec à 1 heure d'une ventilation non-invasive définie par la mise en place d'une intubation orotrachéale
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude prospective observationnelle
CRITERES D'INCLUSION	Patient âgé de 18 ans ou plus Admis dans un des services d'urgences, SAMU ou SMUR participants Bénéficiant d'un traitement par ventilation non-invasive quelle qu'en soit son indication Patient ne s'opposant pas à sa participation à l'étude
CRITERES DE NON INCLUSION	Ne peuvent pas être inclus dans l'étude VENTIRU 1. Les patients mineurs, incapables majeurs ou patients privés de libertés. 2. Patient avec une limitation de soins, consigne de non-intubation ou de non-réanimation 3. Contre-indication à la VNI dès le début de prise en charge (coma hors BPCO, défaillance hémodynamique, vomissements incoercibles) 4. Les patients grabataires ou avec une faible autonomie définie par un score OMS ≥ 3 (alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée))
CRITERES D'EVALUATION	Le critère de jugement principal est la proportion de patient présentant une absence de succès très précoce d'une ventilation non-invasive. L'absence de succès très précoce d'une ventilation non-invasive est un critère composite mesurée à 1 heure est défini par la présence de au moins un critère suivant : - Décès - Arrêt cardiocirculatoire - Intubation orotrachéale - La présence d'un des paramètres cliniques suivants : o Fréquence respiratoire > 30 ventilations par minutes

	○ Trouble de la conscience, défini par un score de Glasgow < 14 ○ Persistance de signe de lutte respiratoire : tirage sus claviculaire, balancement thoraco-abdominale ○ Défaillance hémodynamique (PAM < 65 mmHg malgré remplissage vasculaire bien conduit ou indication à la mise en place d'amine pressive) - Inconfort du patient nécessitant son arrêt prématuré - Opposition/Refus du patient à poursuivre la VNI Le choix de 1 heure a été déterminé car la plupart des patients traités par VNI dans un service d'urgence sont traités pour des durées courtes d'une à deux heures.
TAILLE D'ETUDE	513 patients
DUREE DE LA RECHERCHE	- Durée de la période d'inclusion : 5 jours - Durée de suivi par participant : 7 jours - Durée totale de la recherche : 12 jours
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	La prévalence de l'absence de succès précoce d'une ventilation non-invasive sera présentée sous forme de valeur brute, proportion et intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives seront présentées sous forme de médiane et espace interquartile ou de moyenne et d'écart-type. Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectif brut et de proportion. Les facteurs prédictifs d'échec d'une ventilation non-invasive seront identifiés après analyse bi et multivariée. Un modèle multivarié par régression logistique sera utilisé pour déterminer l'indépendance des covariables entre elles. Après analyse bivariée, les facteurs prédictifs pertinents (selon les données de la Littérature) ou statistiquement liés ($p < 0.20$) seront intégrés au modèle multivarié, dans la limite d'une covariable pour 10 événements.
RETOMBEES ATTENDUES	Estimer la prévalence de l'absence de succès précoce de la VNI aux urgences et en pré hospitalier, mais aussi d'en identifier les facteurs de risque en les comparant aux données de réanimation. Sur le plan collectif, cette étude devrait permettre d'identifier précocement les patients qui sont à risque d'échec de traitement, d'adapter leur prise en charge et d'anticiper les complications.

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1. Etat actuel des connaissances

2.1.1. A PROPOS DE LA VENTILATION NON-INVASIVE

La ventilation non-invasive (VNI) est une méthode de ventilation mécanique où l'interface entre le patient et le ventilateur est généralement un masque facial ou bucco-nasal.[1] C'est une alternative à la ventilation invasive qui permet d'éviter les complications liées à l'intubation, diminuer la durée de séjour en réanimation et est associé à un meilleur pronostic. Le recours à une ventilation non-invasive en cas de défaillance respiratoire a augmenté au cours des dernières décennies, d'abord dans les services de soins intensifs et plus récemment dans les services d'urgence. Aux urgences, c'est un traitement utilisé fréquemment. Près de 10 à 15% des patients admis pour détresse respiratoire aiguë vont avoir des critères cliniques et/ou gazométriques indiquant la mise en place d'une VNI. Un traitement par ventilation non-invasive a deux objectifs physiologiques, l'amélioration des échanges gazeux et la diminution du travail respiratoire. Ces deux effets physiologiques sont secondaires aux variations de pressions permis par la VNI lors de l'expiration (Pression Expiratoire Positive) et lors de l'inspiration (Aide Inspiratoire). Elles permettent un recrutement alvéolaire et peuvent suppléer en partie à l'activité des muscles respiratoires.

2.1.2. MODALITES DE LA VENTILATION NON-INVASIVE

Il existe deux types de ventilation non-invasive dont les modalités et les indications peuvent varier. (1) la CPAP pour *Continuous Positive Airway Pressure* et (2) la ventilation mécanique non-invasive à deux niveaux de pression, ou VNI en BiPAP pour *Bilevel Positive Airway Pressure*. La CPAP n'est pas de la ventilation mécanique à proprement parler. Elle permet de diminuer le travail respiratoire et d'améliorer les échanges gazeux par l'application continue d'une PEP au niveau des voies aériennes, directement liée au débit de gaz administré. (2) La VNI en BiPAP apporte un support en pression (ou aide inspiratoire) lors de l'inspiration. Tout comme la CPAP, elle maintient au moment de l'expiration une pression expiratoire positive avec les mêmes effets physiologiques hémodynamiques et respiratoires. Cependant, la VNI en BiPAP nécessite une synchronisation entre le patient et le ventilateur. L'interface de la ventilation mécanique n'étant pas étanche, elle est soumise à un risque de fuites qui sont responsables d'asynchronies entre le patient et le ventilateur entraînant une mauvaise tolérance et un échec du traitement.

2.1.3. INDICATIONS D'UNE VENTILATION NON-INVASIVE AUX URGENCES

Dans les services d'urgences, un traitement par VNI est indiqué en cas d'œdème aigue pulmonaire cardiogénique (OAP) associé à une détresse respiratoire, un échec du traitement médicamenteux ou à une acidose hypercapnique modérée à sévère, et en cas d'exacerbation aigue de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.[1] Dans le cas de l'OAP, elle permet une amélioration plus rapide des échanges gazeux et des paramètres cliniques par rapport au

traitement médical seul[2], une diminution du taux d'intubation ainsi qu'une diminution de la mortalité, y compris lorsqu'elle est débutée aux urgences ou en préhospitalier.[1,3,4] Dans le cas de l'exacerbation aigue de BPCO avec acidose respiratoire modérée à sévère, elle diminue l'intensité de la dyspnée et permet une correction plus rapide des paramètres cliniques et biologiques que le traitement conventionnel et permet d'éviter le recours à la ventilation invasive, de diminuer l'incidence des infections nosocomiales et d'améliorer le taux de mortalité.[5,6] D'autres indications, telles que la défaillance respiratoire secondaire à une insuffisance respiratoire hypoxémique de novo, une noyade ou un traumatisme thoracique sont décrites et assurées par des équipes entrainées.

2.1.4. A PROPOS DE L'ECHEC DE LA VNI

2.1.4.1. DEFINITION DE L'ECHEC

L'échec de la VNI est le principal risque d'un traitement par VNI. Plusieurs définitions existent dans la Littérature, mais il est généralement défini par le recours à une intubation orotrachéale après un traitement par ventilation non-invasive.[7] On distingue les échecs très précoce, survenant dans les 60 premières minutes de traitement, les échecs précoces, pour des événements survenant dans les 48 heures et les échecs tardifs pour des échecs survenant au-delà des 48 heures.[8]

2.1.4.2. L'ECHEC DE LA VNI DANS LES SERVICES DE REANIMATION

Dans les services de réanimation, un échec d'une VNI est rapporté pour 15 à 50% des patients en fonction des séries, des causes de la défaillance respiratoire (chronique ou aigue). En effet, plusieurs travaux observationnels ont rapporté un nombre d'échec plus important lorsque le patient bénéficiait d'une VNI pour la prise en charge d'une défaillance respiratoire secondaire à une insuffisance respiratoire hypoxémique *de novo*,[9] et des échecs plus rares lors de la prise en charge des exacerbations aigues de BPCO avec acidose respiratoire modérée à sévère.[10] Plusieurs facteurs prédictifs d'échec ont été identifiés. Ainsi, dans une étude observationnelle multicentrique portant sur 354 patients, Antonelli et coll. ont rapporté que la présence d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (OR = 3.75 IC95% [2.25-6.24]), un ratio PaO2 : FiO2 à 1 heure < 146 (OR = 2.5 [1.4 ; 4.3]) et un score SAPS II > 34 (OR = 1.8 [1.1-3.1]) étaient associés au risque d'intubation lors d'un traitement par VNI. Dans une autre étude Duan et coll. ont suggéré qu'une échelle HACOR (intégrant la fréquence respiratoire, l'état de conscience, l'oxygénation et la fréquence cardiaque) supérieure à 5 après 1 heure de VNI était prédictive d'un risque d'intubation à 12 heures de traitement chez les patients hypoxémiques[11] et chez les patients admis pour exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive.[12]

L'échec de VNI est un facteur de mauvais pronostic. Il est associé à un retard à l'intubation et les patients intubés après un échec de VNI ont un risque plus important de complication ventilatoire et ~~à~~ un risque de décès plus élevé que s'ils avaient été intubés immédiatement (29% versus 19%).[13,14] Cependant, cette donnée est à relativiser. En effet, dans une étude prospective multicentrique, Demoule et coll. ont suggéré que l'échec d'une VNI en réanimation était associé à une augmentation

du risque de décès chez les patients admis pour insuffisance respiratoire hypoxémique de novo et non chez les patients présentant une décompensation d'une pathologie cardiaque ou respiratoire chronique.[13] Ainsi, dans les services de réanimation, l'échec d'une VNI est courant, associé à un mauvais pronostic notamment dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique de novo. Pour cette raison, il est essentiellement étudié pour la prise en charge des insuffisances respiratoires hypoxémiques de novo.

2.1.4.3. L'ECHEC DE LA VNI DANS LES SERVICES D'URGENCE

Dans les services d'urgences, l'échec de VNI et ses facteurs de risque n'ont été étudiés que dans des études rétrospectives et monocentriques. Un échec de VNI est rapporté pour 27 à 50% des patients, soit beaucoup plus que dans les services de réanimation~~s~~, et les facteurs de risque d'échec discordent d'une étude à l'autre.

Dans un premier travail évaluant le succès de la VNI chez 104 patients traités par VNI dans un service d'urgence, un échec de traitement était indiqué pour 23/104 (31%) patients. Un pH ≤ 7.35 et une fréquence respiratoire égale ou supérieure à 20 ventilations par minutes étaient associés à un surrisque d'échec. Par ailleurs, le nombre de décès des patients avec échec de VNI était plus important que pour les patients avec succès (44% versus 3% ; $p < 0.0001$).[15] Dans une autre étude rétrospective portant sur 139 patients admis pour exacerbation de BPCO dans un service d'urgence, un échec de VNI était rapporté pour 20% des patients, et était associé à un âge supérieur à 65 ans et un score de Glasgow inférieur à 15.[16] Dans une étude conduite dans un seul service d'urgence en Thaïlande, un taux d'échec a été rapporté pour 27% des patients et a été associé à une défaillance hémodynamique, un SpO2 < 90%, à une acidose (pH < 7.30) et à une hyperlactatémie.[17] Dans un dernier travail rétrospectif et monocentrique, Al Rajhi et coll. ont rapporté un échec de VNI chez 50% des patients traités pour une pneumonie communautaire [18]et un surrisque de décès a également été constaté (42% versus 16%). Enfin, dans une dernière étude Liengswangwong et al. ont évalué prospectivement la ventilation non-invasive aux urgences dans l'objectif de développer un score prédictif d'échec.[17] Dans ce travail, 39% des patients ont présenté un échec de traitement. Ce dernier était associé à la présence d'une acidose, d'une hypoxémie ou d'une défaillance hémodynamique. Cependant, cette étude est également limitée par son design rétrospectif et monocentrique et certaines données n'ont pas pu être recueillies pour être intégrées dans l'analyse.

Pour résumer, les études permettant d'évaluer l'échec d'une VNI lorsque celle-ci est débutée dans une structure d'urgence sont toutes limitées par leur design rétrospectif. Pourtant, les services d'urgence sont une étape cruciale de la prise en charge des patients nécessitant une VNI. Alors que les données disponibles sont très parcellaires, elles ne permettent pas de déterminer un modèle prédictif d'échec de traitement ou d'identifier les pratiques à risque.

2.2. Hypothèses de la recherche

Nous faisons l'hypothèse que la connaissance précise de la prévalence de l'échec d'une ventilation non-invasive initiée aux urgences et des facteurs prédictifs d'échec permettraient d'adapter et d'optimiser la prise en charge des patients venant aux urgences pour une défaillance respiratoire.
L'objectif de notre travail est d'estimer la prévalence d'un échec précoce d'une ventilation non-invasive débutée dans une structure d'urgence intra ou extrahospitalière. Un critère secondaire sera d'identifier les facteurs prédictifs d'un échec très précoce d'une VNI débutée dans une structure d'urgence extra ou intra hospitalière.

2.3. Justification des choix méthodologiques et conception de la recherche**Etude prospective observationnelle.**

Cette étude répond à la chartre Initiative Recherche Urgences (IRU) spécifiant qu'elle est réalisée simultanément sur l'ensemble des centres participants sur les dates fixées par la Société Française de Médecine d'Urgence. L'IRU est un réseau de recherche mis en place à l'initiative de la commission recherche dont le but est de promouvoir et de coordonner des travaux de recherche multicentrique, dans le champ de la médecine d'urgence, sur des périodes d'inclusion brèves (1 à 5 jours) et simultanée sur l'ensemble des centres.
Le critère de jugement principal est défini selon les données de la littérature. Une heure de censure à 48 heures a été déterminée considérant que le pronostic au-delà de cette date ne peut être en lien uniquement avec la prise en charge aux urgences.
L'identification des facteurs prédictifs d'un échec précoce de VNI sera déterminée par la comparaison d'un groupe de patients répondant aux critères d'échec de VNI et au groupe de patients ne répondant pas aux critères d'échec de VNI.

2.4. Retombées attendues

Les résultats de cette étude devraient permettre d'une part de connaître le risque d'échec précoce d'une VNI aux urgences, mais aussi d'en identifier les facteurs de risque en les comparant aux données de réanimation. Sur le plan collectif, cette étude devrait permettre d'identifier précocement les patients qui sont à risque d'échec de traitement, d'adapter leur prise en charge et d'anticiper les complications.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

Mesurer la prévalence de l'absence de succès très précoce d'une ventilation non invasive

3.2. Objectifs secondaires

- Identifier les facteurs associés à une absence de succès très précoce d'une ventilation non-invasive aux urgences.
- Mesurer la prévalence de l'échec à 1 heure et aux urgences d'une ventilation non-invasive
- Comparer sur la mortalité à 7 jours les patients présentant une absence de succès précoce aux patients présentant un succès précoce.

4. CRITERES D'EVALUATION

4.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Le critère de jugement principal est la proportion de patient présentant une absence de succès très précoce d'une ventilation non-invasive. L'absence de succès très précoce d'une ventilation non-invasive est un critère composite mesurée à 1 heure est défini par la présence de au moins un critère suivant :

- Décès
- Arrêt cardiocirculatoire
- Intubation orotrachéale
- La présence d'un des paramètres cliniques suivants :
    - Fréquence respiratoire >30 ventilations par minutes
    - Trouble de la conscience, défini par un score de Glasgow < 14
    - Persistance de signe de lutte respiratoire : tirage sus claviculaire, balancement thoraco-abdominale
    - Défaillance hémodynamique (PAM < 65 mmHg malgré remplissage vasculaire bien conduit ou indication à la mise en place d'amine pressive)
- Inconfort du patient nécessitant son arrêt prématuré
- Opposition/refus du patient à poursuivre le VNI

Le choix de 1 heure a été déterminé car la plupart des patients traités par VNI dans un service d'urgence sont traités pour des durées courtes d'une à deux heures.

4.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont

- La mortalité à 7 jours
- L'échec à 1 heure d'une ventilation non-invasive définie par la mise en place d'une intubation orotrachéale

4.3. CRITERES EXPLICATIFS

- Les données cliniques et biologiques disponibles aux urgences recueillies pour identifier les associations avec la survenue du critère de jugement principal inclues :
  - Les données cliniques à l'admission et après une heure de VNI
    - Fréquence cardiaque
    - Pression artérielle systolique et diastolique
    - Fréquence respiratoire
    - SpO2
    - Score de Glasgow
    - pH artériel
    - PaO2 artériel
    - PaCO2 artériel
    - HCO3- artériel
    - Lactatémie
    - Indice de Masse Corporel
  - Les données démographiques
    - Age
    - Sexe
    - Antériorités connues :
      - Insuffisance respiratoire chronique
      - Insuffisance cardiaque chronique
      - Insuffisance rénale chronique
      - Insuffisance hépatocellulaire
    - Autonomie du patient
  - Les données diagnostiques
    - Principale étiologie de l'insuffisance respiratoire aigue
      - Œdème aigue pulmonaire cardiogénique
      - Exacerbation aigue d'une insuffisance respiratoire chronique
      - Insuffisance respiratoire hypoxémique de novo
  - Les données organisationnelles
    - Lieu de mise en place d'une ventilation non-invasive
      - CHU / CHR
      - Extra-hospitalier / Intra-hospitalier

- Modalité de la ventilation non-invasive
  - VS-PPC ou VS-AI-PEP
  - FiO2

5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

5.1. CRITERES D'INCLUSION

Peuvent être inclus dans l'étude VENTIRU les patients qui répondent à tous les critères d'inclusion suivants :

- (1) patient âgé de 18 ans ou plus
- (2) admis dans un des services d'urgence, SAMU, SMUR participants
- (3) bénéficiant d'un traitement par ventilation non-invasive quelle qu'en soit l'indication aux urgences ou en pré-hospitalier
- (4) patient ne s'opposant pas à sa participation à l'étude

5.2. Critères de non-inclusion

Ne peuvent pas être inclus dans l'étude VENTIRU

1. Les patients mineurs, incapables majeurs ou patients privés de libertés.
2. Patient avec une limitation de soins, consigne de non-intubation ou de non-réanimation
3. Contre-indication à la VNI dès le début de prise en charge (coma hors BPCO, défaillance hémodynamique, vomissements incoercibles)
4. Les patients grabataires ou avec une faible autonomie définie par un score OMS ≥ 3 (alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée))

5.3. Faisabilité et modalités de recrutement

Les patients pourront être inclus 24h sur 24 sur les 5 jours de l'étude VENTIRU sur l'ensemble des centres participants.

6. STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE

NON APPLICABLE

7. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

7.1. Calendrier de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : 5 jours
- Durée de suivi par participant : 7 jours
- Durée totale de la recherche : 12 jours

8. COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

NON APPLICABLE

9. ASPECTS STATISTIQUES

9.1. Calcul de la taille d'etude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle. Nous nous attendons à ce que l'ensemble des patients pouvant être inclus le soit.

En faisant l'hypothèse d'une prévalence de 15% d'échec de la VNI aux urgences, et afin de déterminer cette prévalence avec un intervalle de confiance à 95% +/- 8% , il faudrait inclure 513 patients ayant recours à la VNI.

Considérant 80 centres investigateurs attendus, et un nombre moyen quotidien de 1 à 2 patients par jour, une période de 5 jours semble nécessaire.

9.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

La prévalence de l'absence de succès précoce d'une ventilation non-invasive sera présentée sous forme de valeur brute, proportion et intervalle de confiance à 95%.

Les variables quantitatives seront présentées sous forme de médiane et espace interquartile ou de moyenne et d'écart-type. Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectif brut et de proportion.

Les facteurs prédictifs d'échec d'une ventilation non-invasive seront identifiés après analyse bi et multivariée. Un modèle multivarié par régression logistique sera utilisé pour déterminer l'indépendance des covariables entre elles. Après analyse bivariée, les facteurs statistiquement liés ($p < 0.20$) seront intégrés au modèle multivarié, dans la limite d'une covariable pour 10 événements.

10. GESTION ET TRAITEMENT DES DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

10.1. Données et documents sources

Les données source correspondent à l'ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatifs aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

10.2. Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

10.3. gestion et circuit des données

GESTION DES DONNEES POUR UNE ETUDE E-CRF
L'ensemble des données patients seront anonymisés, seul la première lettre du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. L'ensemble des données seront inscrites dans un eCRF sur RedCap où les investigateurs principaux de chaque centre auront leur accès. Seuls la personne dirigeant la recherche et celle réalisant la recherche auront accès à l'ensemble de la base de données pour la gestion et leur traitement.

GESTION DES DONNEES POUR UNE ETUDE CRF PAPIER
Préciser : *- les modalités de saisie des données (simple saisie, simple saisie avec relecture, double saisie), ainsi que l'organisme, le(les) logiciel(s) employé(s) et les personnels responsables,* *- les modalités de transfert des données (source des données, format du fichier, structure de la table, système de sécurité, support de transfert, contrôles à effectuer avant ou après le transfert,...),* *- le processus de validation des données (logiciels, personnels), les tests de cohérence et la gestion des demandes de correction, l'hébergement et la sécurité des données,* *- le processus de gel/dégel des données (logiciels, personnels et circuit des signatures),* *- les modalités de sauvegarde des données (périodicité, durée de conservation des sauvegardes informatiques),* *- le cas échéant, les modalités de revue des données avant la levée d'insu.* *Intégrer un schéma sur le circuit des données.*

10.4. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi

qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au gestionnaire par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seule la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets..

Le gestionnaire s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée de l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10.5. Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par *nom de la structure*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le gestionnaire de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

10.6. Conservation des documents et des données relatives à la recherche

Rédiger ce chapitre selon les procédures d'archivage en vigueur du gestionnaire de la recherche.

Les données des patients peuvent être conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.

Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé.

Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

11.1. Accès aux données

L'acceptation de la participation au protocole implique que les personnes qui réalisent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

11.2. Suivi de la recherche

NON APPLICABLE

11.3. Contrôle Qualité

NON APPLICABLE

11.4. Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données s

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du gestionnaire en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

12.1. Information des personnes concernées

* Recherche prospective :

Conformément à l'article 13 du RGPD une information individuelle doit être délivrée aux personnes dont les données vont être traitées à des fins de recherche. Les patients doivent recevoir une information générale et une information individuelle. D'un point de vue général, l'information des patients sur les traitements des données personnelles et leurs droits vis-à-vis de ces traitements se fait par le livret d'accueil des patients, par des affiches d'information et par des flyers disponibles au sein de l'établissement.

D'un point de vue individuel, le responsable scientifique de l'étude propose au patient de participer à cette recherche et l'informe :

- de l'objectif,
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Le ~~le~~ responsable scientifique de l'étude vérifie également les critères d'éligibilité. Si la personne est d'accord pour participer, elle donne oralement son accord et sa non-opposition est documentée dans son dossier médical. Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

12.2. Conformité aux textes de référence

Le gestionnaire et la(les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à *nom de la (des) structure(s) responsable(s) du traitement des données* conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679).

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-004). Le *nom de la structure responsable du traitement des données* a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Si applicable :
Cette recherche est enregistrée sur le site http://clinicaltrials.gov/

12.3. Amendement au protocole

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

13.1. Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par le CHU de Poitiers. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au gestionnaire. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du gestionnaire, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle de la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

13.2. Communication des résultats aux patients

A leur demande, les participants à la recherche sont informés des résultats globaux de celle-ci.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 25];50:1602426. Available from: http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02426-2016

2. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of Severe Cardiogenic Pulmonary Edema with Continuous Positive Airway Pressure Delivered by Face Mask. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1991 [cited 2018 Nov 22];325:1825–30. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199112263252601

3. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah ÁN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema [Internet]. Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley and Sons Ltd; May 31, 2013 p. CD005351. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728654/

4. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. Eur Heart J [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 25];28:2895–901. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967821

5. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The Use of Noninvasive Ventilation in Emergency Department Patients With Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: A Systematic Review. Ann Emerg Med [Internet]. Elsevier; 2006 [cited 2018 Nov 28];48:260-269.e4. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064406001521

6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J [Internet]. Oxford University Press; 2016 [cited 2018 Nov 22];37:2129–200. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw128

7. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med [Internet]. 1995 [cited 2018 Nov 24];333:817–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7651472

8. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. JAMA [Internet]. 2000 [cited 2018 Dec 6];284:2361–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11066187

9. Antonelli M, Conti G, Moro M, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. Intensive Care Med [Internet]. 2001;27:1718–28. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00134-001-1114-4

10. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. BMC Pulm Med [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 7];14:19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520952

11. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of

noninvasive ventilation. Intensive Care Med [Internet]. Intensive Care Med; 2006 [cited 2021 Mar 23];32:1756–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019559/

12. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. Intensive Care Med [Internet]. Springer Verlag; 2017 [cited 2021 Mar 23];43:192–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812731/

13. Duan J, Wang S, Liu P, Han X, Tian Y, Gao F, et al. Early prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score. Ann Intensive Care. Springer Verlag; 2019;9.

14. Merlani PG, Pasquina P, Granier JM, Treggiari M, Rutschmann O, Ricou B. Factors associated with failure of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. Acad Emerg Med [Internet]. Acad Emerg Med; 2005 [cited 2022 Jan 22];12:1206–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293895/

15. Liengswangwong W, Yuksen C, Thepkong T, Nakasint P, Jenpanitpong C. Early detection of non-invasive ventilation failure among acute respiratory failure patients in the emergency department. BMC Emerg Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 18];20:80. Available from: https://doi.org/10.1186/s12873-020-00376-1

ANNEXES

- *Listing des intervenants principaux et coordonnées (investigateurs, …)*
- *Cahier d'observation*
- *Questionnaires - si applicable*