

RKBE

Essai contrôlé randomisé
multicentrique : Evaluation des
effets de la kinésithérapie
respiratoire versus placebo chez le
nourrisson atteint de bronchiolite
aiguë modérée

Bronkiville

N° 2018-A00946-49

Version 4 du 30/01/2019

Thomas Baucher, Aurore Trebuchet, Tarek Hussein, Bruno Tirel,
Jeremy Cornuault, Audrey Rousselin, Tony Roho, Benjamin
Azémar, Sébastien Rouget

Table des matières

1. Résumé du protocole.....	1
2. Abréviations et définitions.....	2
3. Introduction et justification de l'étude.....	2
4. Objectifs de l'étude.....	2
4.1 Objectifs primaires.....	2
4.2 Objectifs secondaires.....	3
5. Plan expérimental.....	3
5.1 Administration du traitement et du placebo.....	3
5.2 Population étudiée et critères de sélection des personnes.....	4
5.3 Nombre de centres et de patients.....	5
5.4 Durée de l'étude.....	5
5.5 Critères d'évaluation.....	5
5.6 Méthodologie pratique.....	6
5.7 Analyses statistiques.....	8
5.7.1 Risques consentis et hypothèses.....	8
5.7.2 Nombre d'inclusions prévues.....	8
5.7.3 Statistiques descriptives.....	9
5.7.4 Statistiques inférentielles.....	10
5.7.5 Statistiques exploratoires.....	10
5.7.6 Gestion des données manquantes.....	11
5.8 Adjuvants et événements indésirables.....	11
6. Protection des données.....	12
7. Considérations éthiques et légales.....	13
7.1 Cadre réglementaire de l'étude.....	13
7.2 Responsabilité et assurance du promoteur et de l'investigateur.....	13
7.3 Soumission du protocole et du contrat d'étude.....	13
7.4 Amendements au protocole et approbation des amendements.....	13
7.5 Information des sujets et recueil du consentement libre, exprès et éclairé.....	13
7.6 Délégation des tâches par l'investigateur.....	14
7.7 Archivage.....	14
7.8 Arrêt prématuré de l'étude.....	14
8. Documentation et utilisation des résultats de l'étude.....	14
8.1 Documentation des résultats de l'étude.....	14
8.2 Utilisation des résultats de l'étude.....	15
9. Durée de l'étude et calendrier.....	15
10. Engagement du promoteur et de l'investigateur.....	15
11. Budget.....	16
12. Références bibliographiques.....	17
13. Annexes.....	18

1. Résumé

Design : Cette étude est un essai contrôlé randomisé multicentrique réalisé en triple aveugle.

Investigateurs et centres : Le promoteur de l'étude est le Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne, dont la présidence est assurée par Monsieur Thomas Baucher. Le chef de projet et biostatistique est Aurore Trébuchet. Participant également à l'étude : Jeremy Cornuault, Tarek Hussein, Audrey Rousselin, Bruno Tirel, Tony Roho, Benjamin Azémar et Sébastien Rouget. Sébastien Rouget est le médecin coordonnateur du projet.

L'étude se déroulera dans le département de l'Essonne (91) dans deux, voire trois, pôles médicaux ayant une activité de médecine générale et/ou pédiatrique (coordonnées des pôles en Annexe A). Les responsables des centres investigateurs sont : Monsieur Thomas Baucher pour le centre de Saint-Germain-lès-Arpajon, Monsieur Tarek Hussein pour le centre de Corbeil-Essonnes, Monsieur Jan Litwin-Staszewski pour le centre d'Athis-Mons.

Durée de l'étude : L'étude débutera en novembre 2019 et sera menée sur plusieurs sessions durant les périodes hivernales de novembre 2019 à mars 2022 (3 sessions par période hivernale). Chaque session dure 8 jours.

Contexte : La bronchiolite touche 460 000 enfants en France par an. L'étude Bronkilib 2 a conclu à un effet positif du traitement par kinésithérapie respiratoire. Cette étude et les travaux effectués jusqu'à présent en kinésithérapie respiratoire [1,2,3,4,5,6,7] nous incitent à conseiller la kinésithérapie respiratoire par manœuvres d'expiration passives lentes dans le cadre de la bronchiolite modérée du nourrisson, mais d'autres études sont encore nécessaires pour corroborer ces premiers résultats. La Cochrane recommande de nouvelles études de haut niveau de preuve sur les techniques d'expiration passives pour conclure ou non à leurs bénéfices [8].

Objectifs : Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité du geste de désencombrement effectué en séance de kinésithérapie lors d'épisodes de bronchiolite aigüe modérée chez le nourrisson âgé de 3 à 24 mois. Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'effectuer des séances de kinésithérapie pour le traitement symptomatologique de la bronchiolite aigüe du nourrisson [9] – dans les cas où elle pourrait être qualifiée de modérée [10] – mais peu d'études ont pu démontrer l'efficacité de ce traitement : le seul essai randomisé concernant les techniques françaises de kinésithérapie respiratoire en ambulatoire est Bronkilib 2 [11], en attente de publication. Il s'agit donc de la deuxième étude de ce type en France qui permettra de corroborer ou d'inflimer les résultats de l'étude Bronkilib 2.

Méthode : L'étude porte sur les nourrissons souffrant d'un premier ou second épisode de bronchiolite qualifiée de modérée selon le score de Wang [12] ($3 < \text{score} < 9$). Le groupe traité recevra un traitement de kinésithérapie respiratoire par manœuvres de désencombrement de type expiration lente prolongée (analogue aux AFE lente). Le groupe contrôle ne recevra pas de traitement de kinésithérapie. Pour contrôler les soins apportés à la maison par les parents et assurer la comparabilité des groupes, une séance d'éducation à la DRP sera effectuée dans les deux groupes. Il est attendu 168 sujets soit 84 sujets par groupe, sur l'ensemble des deux pôles médicaux. Les résultats seront présentés en statistique descriptive par des diagrammes et boxplots. Les méthodes de statistiques inférentielles utilisées seront le test du Chi2 et le test du Logrank pour les variables discrètes, le test de Smirnov pour les variables continues.

Critères de jugement : Le critère principal de jugement est composite, il s'agit de : la variation du score de Wang mesuré entre T0 le jour 1 et T30 le jour 4 ; et l'évolution de l'état général de l'enfant entre les séances. L'objectif principal est donc d'évaluer l'effet à moyen terme des séances de kinésithérapie respiratoire sur le score de Wang et sur la qualité de vie de l'enfant (questionnaire validé QUALIN). Les critères de jugement secondaires sont : l'évolution de la saturation après une séance et après quatre séances de kinésithérapie, et la variation du score de Wang entre T0 du jour 1 et T30 du jour 4 selon les résultats d'un test nasal au VRS, et

selon le statut « inflammé/sécrétant » des enfants. Les objectifs secondaires sont d'évaluer : l'effet de la kinésithérapie respiratoire sur l'état général des enfants, l'effet de la kinésithérapie respiratoire sur la saturation et l'impact de la kinésithérapie respiratoire chez les enfants VRS positif versus VRS négatif, et chez les enfants « inflammés » versus « sécrétants ». Cela nous permettra également d'évaluer le nombre d'enfants porteurs du VRS dans notre étude.

2. Abréviations et définitions

AFE lentes : la technique d'Augmentation du Flux Expiratoire a pour objectif d'augmenter les débits expiratoires afin d'aider à la remontée des sécrétions vers les voies aériennes supérieures. Les AFE lentes correspondent à des expirations lentes prolongées.

Bronchiolite : Inflammation des bronchioles généralement due chez le nourrisson à la présence du Virus Respiratoire Syncitial Humain.

DRP : Désobstruction (ou drainage) Rhinopharyngé.

Expiration lente prolongée : aide à la déflation thoraco-pulmonaire lors de l'expiration, le mouvement accompagne l'enfant.

Inspiration forcée : utilisation du réflexe d'Hering-Breuer incitant à l'inspiration d'un grand volume d'air après une déflation thoraco-pulmonaire permettant d'atteindre le volume de réserve expiratoire.

Parents : les titulaires de l'autorité parentale sont dénommés « parents » dans ce protocole.

VRS : Virus Respiratoire Syncitial Humain.

3. Introduction et justification de l'étude

La Cochrane a publié en 2016 [8] une revue de littérature sur l'impact des techniques d'expiration lente dans le traitement de la bronchiolite aigüe du nourrisson. Les études analysées (Webb 1985, Aviram 1992, Nicholas 1999, Lopez Galbany 2004, Bohe 2004, De Córdoba 2008, Gajdos 2010, Rochat 2010, Postiaux 2011, Sanchez Bayle 2012, Gomes 2012, Remondini 2014) étaient de faible niveau de preuve et présentaient de nombreux biais ce qui rendait les conclusions incertaines : ces techniques sont peut-être bénéfiques pour une certaine tranche de la population concernée.

Conclusion de la revue Cochrane : les techniques de drainage postural, percussions, vibrations ne sont pas recommandées dans le traitement de la bronchiolite. La technique d'augmentation du flux expiratoire est déconseillée dans le cadre du traitement de la bronchiolite sévère du nourrisson en milieu hospitalier. Les techniques d'augmentation du flux expiratoire et d'expiration lente prolongée n'ont pas été évaluées sur des bronchiolites faibles à modérées, en particulier en ambulatoire (Cochrane 2016).

Il n'a pas été rapporté d'effets délétères de la technique d'expiration lente prolongée (Postiaux 2011, Cochrane 2016) ni de la DRP (Gomes 2016) [1,8,13]. Ce sont donc des techniques qui méritent d'être étudiées.

Cette étude est le second essai contrôlé randomisé à être mené en France sur les techniques expiratoires dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë modérée du nourrisson en ambulatoire.

L'étude Bronkilib 2 [11] suggère une amélioration de l'état du patient dans 70,7 % des cas dans le groupe traité contre 9,76 % dans le groupe contrôle, soit un effet du traitement pour 60,94% des patients. Aucune aggravation n'a a priori été répertoriée.

4. Objectifs de l'étude

4.1 Objectif(s) primaire(s)

L'objectif principal est composite, il est :

- d'évaluer l'effet à moyen terme – sur 4 jours – des séances de kinésithérapie respiratoire sur le score de Wang. Il s'agit donc d'évaluer l'effet du geste en lui-même de kinésithérapie respiratoire (expiration lente prolongée) dans le cadre du traitement de la bronchiolite aiguë modérée du nourrisson.
- d'évaluer l'effet à moyen terme – à J4 – des séances de kinésithérapie respiratoire sur l'état général (la qualité de vie) de l'enfant. Il s'agit là d'évaluer l'effet des séances de drainage bronchique sur les critères cliniques de diagnostic de la bronchiolite.

4.2 Objectif(s) secondaire(s)

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'effet de la kinésithérapie respiratoire sur la saturation de l'enfant, et l'impact de la kinésithérapie respiratoire chez les enfants VRS positif versus VRS négatif, et chez les enfants présentant une inflammation versus encombrés (statut « inflammé/sécrétant »). De plus, cela nous permettra également d'évaluer le nombre d'enfants porteurs du VRS dans notre étude.

5. Plan expérimental

5.1 Administration du traitement et du placebo

Cette étude est un essai contrôlé randomisé multicentrique réalisé en triple aveugle (patients, kinésithérapeutes administrant le traitement et médecins évaluateurs, biostatisticiens aveugles). Le groupe traité recevra une séance de kinésithérapie respiratoire par expiration lente prolongée pendant 10 minutes. Le groupe contrôle ne recevra pas de séance de kinésithérapie respiratoire mais recevra une séance de surveillance. Dans les deux groupes les enfants seront gardés en séance 15 minutes au total.

La procédure d'administration du traitement est la suivante : lors des séances, l'enfant est en décubitus dorsal sur un plan incliné d'environ 20°, il ne doit pas avoir mangé dans les deux heures précédant les séances. Une manœuvre d'expiration lente prolongée est pratiquée sur 3 cycles respiratoires consécutifs [5], cette session étant répétée pendant une dizaine de minutes. Des pauses sont effectuées régulièrement pendant le traitement afin d'avoir approximativement 5 à 6 minutes de manœuvres et 4 à 5 minutes de repos sur les 10 minutes de traitement. Des manœuvres de toux provoquée seront effectuées à cinq minutes et à dix minutes si l'enfant n'a pas toussé pendant les mouvements de désencombrement. Elles sont réalisées par une brève pression au-dessus de la fourchette sternale du patient. Seuls deux essais consécutifs de la manœuvre de toux provoquée sont autorisés, même si les manœuvres sont infructueuses : le thérapeute n'insiste pas. Les 5 minutes de séance suivantes sont des minutes de repos. Pendant les séances le kinésithérapeute porte un masque et respecte les règles d'hygiènes habituelles (lavage des mains, pas de bijoux...).

La procédure d'administration de la séance placebo est la suivante : 15 minutes de repos, sans intervention du thérapeute. Le thérapeute ne fait que surveiller l'enfant.

L'enfant est donc gardé en séance 15 minutes dans les deux groupes. Le traitement est poursuivi une fois par jour pendant 4 jours.

Pour les deux groupes lors de la première séance la manœuvre de DRP est décrite aux parents et une plaquette explicative leur est remise. Le thérapeute testera au cours de cette séance les connaissances des parents sur la DRP par une mise en pratique afin de s'assurer que les gestes sont correctement effectués et à bon escient à domicile.

Le DRP est enseigné ainsi [14] : enfant en décubitus latéral sur un plan incliné à environ 20°, instillation de sérum physiologique dans la narine supérieure, à la recherche d'un écoulement dans la narine opposée, jusqu'à ce que les sécrétions soient équivalentes en couleur et texture au sérum physiologique. La manœuvre

est effectuée dans les deux narines. La manœuvre n'est pas insistante, elle est stoppée si l'enfant est trop agité, et il n'est pas instillé plus d'une pipette par narine. Les conseils prodigués aux parents sont d'effectuer cette manœuvre matin et soir, et avant chaque repas en cas de difficulté à la prise des repas.

La randomisation sera effectuée par un tirage aléatoire informatique par bloc de huit stratifiée par centre.

La procédure de mise en insu est détaillée paragraphe 6.

Tout le personnel soignant participant à l'étude (médecins prescripteurs, évaluateurs et kinésithérapeutes) reçoit une formation afin d'homogénéiser les pratiques au sein de l'étude et d'assurer le respect du protocole de l'étude.

5.2 Population étudiée et critères de sélection des personnes

La population cible de cette étude est tout nourrisson âgé de 3 à 24 mois souffrant de bronchiolite aigüe modérée du nourrisson susceptible de bénéficier d'une prise en charge de kinésithérapie respiratoire, ne souffrant pas d'autres pathologies particulières.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Diagnostic de bronchiolite aigüe posé lors d'une consultation médicale dans l'un des centres participants et accord médical : la prescription doit être basée sur le diagnostic clinique de la bronchiolite proposée par le Guideline de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) [7], c'est-à-dire la présence de rhinorrhée, toux, respiration sifflante ou râles crépitants, tachypnée, tirages intercostaux ou sous-costaux, utilisation des muscles accessoires, battement des ailes du nez, geignements expiratoires, saturation en oxygène plus basse (strictement inférieure à 95%). La présence de trois de ces signes suffit à faire le diagnostic de bronchiolite aigüe du nourrisson.
- Premier épisode ou second de bronchiolite : trois épisodes de bronchiolite dans le même hiver suggèrent un asthme du nourrisson, ou la présence d'une autre pathologie respiratoire. Pour éviter tout biais de sélection, risquant d'influer négativement sur les résultats de l'étude, il ne sera inclus dans l'étude que les premiers ou seconds épisodes de bronchiolite.
- 3 mois ≤ âge ≤ 24 mois : les enfants de moins de trois mois ont un poumon très immature, pour éviter toute aggravation de l'état de l'enfant liée à des effets secondaires potentiels non envisagés du traitement, l'étude sera menée sur des enfants âgés de 3 mois et plus.
- 3 < score de Wang < 9 : la bronchiolite est considérée comme légère lorsque le score de Wang est inférieur ou égal à 3 et comme sévère lorsque le score de Wang est supérieur ou égal à 9. La HAS et Cochrane déconseillent la kinésithérapie respiratoire dans le traitement de la bronchiolite sévère. Qui plus est une prise en charge en milieu hospitalier est plus adaptée qu'une prise en charge libérale pour ce type de patient. Ils ne seront pas inclus dans l'étude.
- Consentement éclairé et écrit des titulaires de l'autorité parentale : une fiche d'information et de consentement sera lue et expliquée aux titulaires de l'autorité parentale avant de récolter leur consentement écrit (Annexe B) au cours de l'entretien avec le médecin prescripteur. Le consentement sera récolté par le kinésithérapeute d'astreinte du centre investigator afin de laisser un éventuel temps de réflexion aux titulaires de l'autorité parentale.

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Refus des parents ou titulaires de l'autorité parentale
- Pas de prescription médicale : seront inclus dans l'étude uniquement les enfants dont il est certain que leur inclusion ne met pas en danger leur santé.

- Comorbidités : pathologie cardiaque, pulmonaire, neurologique connue, immunodéficience, anomalie congénitale, autres pathologies expliquant les symptômes respiratoires : la présence de comorbidités risque d'introduire des biais de sélection ou de confusion dans les résultats de l'étude. Ces patients ne seront donc pas inclus dans l'étude.
- Score de Wang ≤ 3 ou ≥ 9 : un score ≥ 9 oblige à un renvoi en hospitalisation
- Etat de l'enfant nécessitant une hospitalisation.
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale

Le bon recrutement des patients est assuré par la fiche d'inclusion remise aux médecins prescripteurs (Annexe C).

5.3 Nombre de centres et de patients

L'étude sera menée sur deux ou trois centres médicaux libéraux (médecine générale et/ou pédiatrique). Le nombre de patient attendu est de 168, soit 84 patients par groupe. Il est donc attendu 56 à 84 patients par centre. L'implication de plusieurs centres, au-delà de faciliter le recrutement d'un grand nombre de patients, évitera d'éventuels biais de sélection (environnementaux et socioculturels principalement) et assurera d'étudier une population représentative de la population cible de l'étude. Il existe peu de centres en zone rurale, les centres sont donc tous situés en zone urbaine ou péri-urbaine.

5.4 Durée de l'étude

L'étude sera menée de novembre 2019 à mars 2022 sur plusieurs sessions de 8 jours. Le nombre de session sera de 3 par période hivernale.

5.5 Critères de jugement

Les deux composantes du critère principal de jugement sont :

- La variation du score de Wang mesuré entre T0 à J1 et T30 à J4. Le score de Wang (Annexe D) est mesuré quotidiennement, T0 correspondant au moment précédent immédiatement la séance de kinésithérapie, T30 étant mesuré 30 minutes après le début de la séance de kinésithérapie.
- La variation de l'état général (qualité de vie) de l'enfant après les séances de kinésithérapie. Il est mesuré par le questionnaire QUALIN (annexe E) rempli par les parents à T0 chaque jour : il renseigne sur l'état général de l'enfant avant la prise en charge kinésithérapique le premier jour, et sur l'état entre les séances de kinésithérapie les jours suivants. Il mesure la prise alimentaire, l'état d'éveil et le comportement de l'enfant entre autres [15]. Chaque item est coté de -2 à +2 : pour les items 4, 6, 10, 14, 15, 17, 20, 23, 27, 30 la cotation va de -2 « tout à fait vrai » à +2 « tout à fait faux », pour les autres items les modalités sont cotées en sens inverse. Le score peut donc aller de -68 à 68. Un enfant qui n'a aucun item coté négativement ou positivement à un score de 0. On peut estimer qu'un enfant a une bonne qualité de vie si son score est compris entre 34 et 68 (non exprimé par les auteurs).

Nous avons choisi un critère de jugement composite car il nous semble difficile de ne pas considérer l'une ou l'autre des deux composantes : le score de Wang est un score référencé dans l'évaluation de la bronchiolite, il est bien connu généralement des professionnels de santé et a une bonne validité [12]. Mais l'amélioration de la qualité de vie de l'enfant est le principal objectif des parents et c'est en ces termes qu'ils s'expriment lorsqu'ils doivent décrire l'état de leur enfant au médecin. De plus, nous supposons que la kinésithérapie respiratoire a plus d'impact sur la qualité de vie de l'enfant que sur la physiopathologie même de la

bronchiolite. Nous avons donc choisi de placer ces deux composantes au même niveau d'importance dans notre étude, en tant que critère de jugement principal composite.

Les critères secondaires sont :

- l'évolution de la saturation,
- l'état « inflammé » ou « sécrétant » des enfants via questionnaire (rempli par le kinésithérapeute chaque jour du traitement),
- et les résultats d'un test VRS par prélèvement nasal effectué à J1 avant la séance.

5.6 Méthodologie pratique

L'étude se déroulera de la manière suivante :

Une session d'étude débute le vendredi de la semaine 0, les enfants peuvent être inclus le lundi ou le mardi de la semaine suivante (semaine 1). La session se termine le vendredi suivant (semaine 1). Les enfants entrant le lundi sont vus jusqu'au jeudi, les enfants entrés le mardi sont vus jusqu'au vendredi. Les enfants peuvent avoir une prescription datant du lundi ou du mardi, ou de la semaine précédente (vendredi ou samedi).

Le jour 0 est le jour où l'enfant est accueilli par le médecin prescripteur, généraliste ou pédiatre de la famille. Son rôle est d'informer les parents d'enfants inclutables dans l'étude de l'existence de l'étude. Il a ainsi pour rôle de : vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion, notamment le score de Wang ; leur expliquer le déroulement de l'étude ; leur fournir la lettre d'information patient, des lettres de consentement et de non-opposition ; leur remettre l'ordonnance ; leur remettre la fiche d'accès au centre et le numéro du kinésithérapeute d'astreinte à joindre dès le lundi ; et de répondre à leurs interrogations.

Les parents ont le droit à un délai de réflexion (minimum 1h), néanmoins l'entrée dans l'étude ne pourra être effectuée après le mardi de la session d'étude, et ce sans avoir au préalable consulté d'autres kinésithérapeutes. Lorsque les parents souhaitent intégrer l'étude, ils peuvent appeler dès le lundi matin le numéro du kinésithérapeute qui leur a été fourni par le médecin prescripteur pour prendre rendez-vous.

Le jour 1 est un lundi ou un mardi. L'enfant est reçu par le kinésithérapeute qui a pour rôle de : planifier les rendez-vous avec les parents soit par téléphone soit lors des séances ; recueillir au moins une lettre de consentement signée, de recueillir la lettre de non-opposition, de répondre aux interrogations des parents ; de rappeler que le consentement de tous les tuteurs légaux est requis si tel n'est pas le cas, de les informer qu'ils seront recontacter par le chef de projet si ce consentement manquant n'est pas obtenu dans les meilleurs délais. Le kinésithérapeute a ensuite pour rôle de rentrer l'enfant (nom prénom) dans la base de données via le site internet prévu afin qu'il reçoive un code-enfant qui sera transmis au parent. L'enfant a alors un code confié aux parents qui sera ensuite être le seul moyen de reconnaissance de l'enfant. Le kinésithérapeute demande au médecin évaluateur de réaliser le score de Wang du jour 1.

Le médecin évaluateur se rend dans la salle de kinésithérapie pour : vérifier que l'enfant rempli les critères d'inclusions de l'étude (pas d'aggravation – état général et score de Wang < 9), réaliser la première évaluation par le score de Wang à ce moment. Ce bilan est rempli sur le site internet prévu grâce à l'identifiant du médecin et de l'enfant. Puis le médecin quitte la salle.

Puis, le kinésithérapeute effectue le test nasal VRS. Il fait réaliser aux parents le drainage rhinopharyngé afin de vérifier que les gestes sont connus et correct. Il remet aux parents le score QUALIN qu'ils doivent remplir. Il demande ensuite aux parents de quitter la pièce pour la séance, et demande via le site internet la randomisation du traitement. Le traitement à effectuer est alors affiché à l'écran, il n'est visible que

sur la page dédiée aux kinésithérapeutes. Les médecins n'ont pas accès à cette information. Puis il réalise le traitement imposé par la randomisation.

La randomisation n'est effectuée qu'à ce moment afin d'éviter une randomisation de traitement en amont sur des enfants qui sortiraient d'étude avant la séance de kinésithérapie, ce qui risque de créer un déséquilibre entre les groupes.

Pendant la séance, les parents remplissent dans la salle d'attente le questionnaire QUALIN qu'ils remettront au kinésithérapeute après la séance. Les parents ne seront pas présents dans la salle de kinésithérapie durant les séances. Le kinésithérapeute rempli les bilans de saturation pour tous les enfants et le statut de l'enfant (inflammé/sécrétant) pour les enfants du groupe traité.

Les jours 2,3 et 4 l'enfant est revu par le médecin évaluateur pour un score de Wang : avant de réaliser la séance de kinésithérapie ou de surveillance pour les jours 2 et 3, 30 minutes après la séance pour le jour 4. Les bilans de saturation (à T30 le jour 4) et de statut de l'enfant (inflammé/sécrétant) sont à nouveau remplis par le kinésithérapeute. Les parents remplissent dans la salle d'attente le questionnaire QUALIN pendant les séances.

Le jour 4, la session d'étude est terminée. Le médecin évaluateur suggère la poursuite ou l'arrêt des séances de kinésithérapies respiratoires selon l'état de l'enfant lors de sa dernière évaluation du score de Wang.

Les médecins évaluateurs et les kinésithérapeutes sont donc présents du lundi au vendredi (13h à 19h). Chaque centre dispose d'au moins un médecin par jour durant cette période. Chaque centre dispose d'un kinésithérapeute d'astreinte par jour durant cette période.

Les effets indésirables ou la non présentation de l'enfant peuvent être recueillis à tout moment de l'étude par : le médecin évaluateur et le kinésithérapeute via le site internet et via l'onglet dédié. L'information est alors directement remontée au promoteur, à le chef de projet et au médecin coordonnateur. S'il y hospitalisation, la levée d'insu est effectuée par le promoteur, le chef de projet ou le médecin coordonnateur qui reçoivent une notification par mail et téléphone : les tuteurs légaux sont informés par mail et/ou téléphone du traitement reçu et des résultats des bilans réalisés.

Si la situation de l'enfant s'aggrave : si le score de Wang ≥ 9 ou si l'état de l'enfant devient préoccupant (enfant non réceptif, amorphe, présentant des signes de détresse respiratoire associée à une fréquence respiratoire > 60 respirations / minutes, à des signes de cyanose, à une saturation $\leq 94\%$) lors du bilan effectué par le médecin évaluateur, celui-ci sort l'enfant de l'étude et le renvoie vers un service hospitalier. Si cela a lieu pendant la séance de kinésithérapie, le kinésithérapeute demande une évaluation au médecin évaluateur. La levée d'insu est effectuée par le chef de projet ou le médecin coordonnateur.

Ces critères d'aggravation sont rappelés (cases à cocher) sur le site internet lors du remplissage du bilan par les thérapeutes. Si les critères sont remplis le site alerte visuellement le thérapeute et lui suggère de se rendre à l'onglet « effets indésirables ». Le kinésithérapeute et le médecin évaluateur peuvent ainsi à tout moment signaler un effet indésirable.

Si l'un des tuteurs désire sortir de l'étude (hors hospitalisation), il en informe le médecin évaluateur ou le kinésithérapeute ou l'un des responsables qui le signale sur le site internet. Le motif de sortie d'étude sera recherché par le chef de projet sans insistance (retrait de consentement d'un ou des deux titulaires de l'autorité parentale jugeant l'état aggravé malgré non signalement des médecins et du kinésithérapeute, enfant dont l'état est amélioré...). Les tuteurs légaux ont le droit de ne pas vouloir signaler la raison de la sortie d'étude. Si l'enfant n'est pas présenté au rendez-vous prévu ni dans la journée, cela est signalé par le kinésithérapeute comme une sortie d'étude.

5.7 Analyses statistiques

5.7.1 Risques consentis et hypothèses

Le risque α correspondant au risque de décider de traiter des patients à tort n'est pas dans cette étude le risque principal, notre étude n'étant pas une évaluation de l'efficacité d'un médicament ayant des effets potentiellement toxiques, le design a dû être adapté [16,17]. Compte tenu du faible risque d'effets secondaires indésirables des séances de kinésithérapie respiratoire par expiration lente prolongée [1,3,6] et du risque supposé d'aggravation, ou du moins, d'inconfort des enfants en cas de non prise en charge malgré un besoin réel – ce qui correspondrait à une erreur de type 2 – il nous semble préférable de nous concentrer sur un risque β faible : ce risque est donc consenti à 0.05.

Les hypothèses nulles sont toujours « la distribution de la variable aléatoire « critère de jugement » évaluée est la même dans les deux groupes ». Etudier la distribution de la variable aléatoire se ramène à étudier la répartition selon les modalités pour les tests du Chi² et du Logrank, à étudier la fonction de répartition de la variable pour le test de Smirnov.

L'hypothèse alternative est « la distribution de la variable aléatoire « critère de jugement » évaluée est différente entre les deux groupes ».

Les tests pouvant être effectués en uni ou bilatéral sont tous bilatéraux.

5.7.2 Nombre d'inclusions prévues

Calculé sur la base des risques consentis et des conditions d'utilisation des tests de Chi2, ils impliquent un minimum de 5 observations par case du tableau de contingence (tableau 1).

Les résultats de Bronkilib 2 étant une taille d'effet estimée de 60 % – changement de catégorie de bronchiolite passant de modérée à légère, on estime ici la diminution du score de Wang d'un point entre J1 et J2 pour au moins 50% des sujets. Avec $\beta = 0.05$, une taille d'effet estimée de 50 %, un test du Khi2 à 7 degrés de liberté, et un alpha consenti à 0.10, l'étude nécessiterait une taille totale d'échantillon de 75 sujets (logiciel GPower 3.1.9.2).

Cependant, nous devons tenir compte de la répartition des effectifs dans le tableau de contingence du test afin de respecter ses conditions de validité.

Etant donné les résultats des précédentes études (Postiaux) [4], on peut prévoir d'observer une diminution du score de Wang de 2,5 points dans le groupe traité et de 2 points dans le groupe non traité. Le groupe traité est passé d'un score de [2.8-9.2] à [0.5-7.5] soit au maximum 8.7 points et au minimum 1.7 points de perdus en 4 jours de traitement, chez le groupe témoin de [8.4-2.6] à [2-4] soit au maximum 6.4 points et au minimum 0.6 points de perdus en 4 jours. Il est difficile de transposer ces résultats en termes de pourcentages, on peut néanmoins estimer une diminution de 8 points possibles. La variable X : différence du score de Wang observé entre T0 J1 et T30 J4, prendra probablement toutes ses valeurs possibles dans l'intervalle [-8 ; 3]. Les modalités de la variable proposée seront donc : -8 à -6, -5 à -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3. Ces données sont insuffisantes pour prévoir le nombre d'observations prévues dans chaque catégorie, d'autant que le nombre d'enfants inclus dans cette étude est faible.

Tableau 1 : tableau d'analyse prévue (analyse de la différence de score de Wang entre T150 à J4 et T0 à J1 et conditions de validité

	[-8 ; -6]	[-5 ; -3]	-2	-1	0	+1	+2	+3	Total
Groupe Traité									5 ≤
Groupe Témoin									5 ≤
Total	5 ≤	5 ≤	5 ≤	5 ≤	5 ≤	5 ≤	5 ≤	5 ≤	20 ≤

En se basant sur les résultats de l'étude Bronkilib 2 [11] concernant les pourcentages observés de non-réponse et de réponse au traitement par kinésithérapie respiratoire, on peut prévoir d'observer comme plus petit pourcentage 10% de réponse au traitement dans le cas du groupe témoin (tableau 2) : dans ce cas de figure, et par consensus, nous considérons qu'il est probable d'observer une diminution du score de Wang de 2 ou 1 point. Ainsi, on peut diviser la réponse au traitement (de 10 %) en : diminution du score de Wang de 2 points (3 %) et diminution du score de Wang de 1 point (7 %). Ces pourcentages sont arbitraires mais nous semblent cliniquement plausibles. Il faut minimum 5 sujets par cases, soit pour 3 % = 5, nous obtenons n(témoin) nécessaires = 167 sujets. Soit au total 334 sujets pour n(témoin) = n(traités).

Néanmoins, dans l'étude Bronkilib 2 l'évaluation n'a été faite que sur une séance. Au bout de 4 jours et en se basant sur les résultats de Postiaux, on peut supposer qu'il est cliniquement cohérent de multiplier par 2 les pourcentages prévus (6 % minimum par case notamment dans la case = 5) ce qui nous ramène à 84 sujets par groupe, soit 168 sujets. En effet, il est plus probable d'obtenir une diminution du score de Wang de 2 points à J4 qu'à J1 étant donné que la variable « évolution du score de Wang entre les séances » suit chez la plupart des sujets une loi décroissante.

Cela amène à une inclusion de 56 enfants par centre en 3 ans. Soit 19 enfants par centre et par an en moyenne pour trois centres investigateurs, 28 par an et par centre pour deux centres investigateurs.

Tableau 2 : résultats préliminaires de l'étude Bronkilib 2 et correspondance avec l'analyse prévue

	Diminution du score de Wang	Stagnation du score de Wang	Aggravation du score de Wang
Correspondance	-8 / .../-3 / -2 / -1	0	+1 / +2 / +3
Groupe traité	70 %	30 %	0 %
Groupe témoin	10 %	90 %	0 %

Ces calculs sont approximatifs du fait du faible nombre d'études menées sur le sujet et de l'absence d'études exploratoires. Il n'est pas possible d'estimer le nombre de patients nécessaires vis-à-vis de l'analyse de la qualité de vie du nourrisson étant donné que c'est la première fois, à notre connaissance, que celle-ci est étudiée dans le cadre du traitement par kinésithérapie respiratoire de la bronchiolite du nourrisson.

Néanmoins avec un nombre d'enfants de 168 sujets nous respectons les risques consentis dans cette étude et assurons une bonne puissance pour pouvoir démontrer un effet significatif des séances de kinésithérapie respiratoire. Ainsi avec un risque β de 0.05, un risque α de 0.1, et un échantillon de 168 sujets, nous pourrons mettre en évidence une taille d'effet estimée a priori de 0.344 (logiciel GPower).

5.7.3 Statistiques descriptives :

Des tableaux permettront de représenter les données démographiques et socio-économiques permettant de faire état des caractéristiques initiales des deux échantillons : âge (mois), sexe, parents fumeurs.

Les statistiques descriptives concernant les variables étudiées seront faites par diagrammes, mise à part pour la saturation qui sera représentée par un boxplot.

5.7.4 Statistiques inférentielles :

Les statistiques inférentielles seront effectuées comme précisé ci-après :

- Variation du score de Wang entre T0 J1 et T30 J4 : test du Chi² et test du Logrank. Des tests stratifiés seront effectués sur les résultats au test VRS, et sur l'état de l'enfant « inflammé/sécrétant ». Si les conditions des tests du Chi² ne sont pas validées dans les analyses stratifiées, les modalités seront regroupées ainsi : [-8 ;-1], 0, [+1 ;+3] pour ces analyses. Pour le Logrank la guérison sera considérée pour un score de Wang ≤ 3.
- Variation du score QUALIN entre T0 J1, J2, J3, J4 : test du Logrank : évalue si et quand un changement de l'état général de l'enfant apparaît, ce changement étant défini par une augmentation de 10 points du score sur l'échelle par rapport au score initial.
- Variation de la saturation entre T0 J1 et T0 à J2 ; et T0 J1 et T30 J4 : test de Smirnov.

Nous n'envisageons pas de stratification par centre dans les analyses, car l'on suppose que les populations évaluées sont tout de même relativement similaires en ce qui concerne les résultats du traitement par kinésithérapie. Par ailleurs, les éventuels biais de sélection et de confusion sont contrôlés par la randomisation par bloc, stratifiée par centre.

Pour ce qui est des variables qualitatives, nous n'avons pas d'intérêt à utiliser les tests sur des moyennes : cela représenterait une perte d'information et ne serait pas cliniquement cohérent, d'autant que cela rendrait les résultats plus difficiles à communiquer.

D'après la littérature existante, il n'y a aucune raison a priori de considérer que la variable « variation de la saturation entre T0 à J1 et T0 à J2 » suive une loi normale. C'est pourquoi nous choisissons un test non paramétrique d'analyse des fonctions de répartitions empiriques.

5.7.5 Statistiques exploratoires

Une analyse en composante principale (ACP) focalisée sur la variation du score du questionnaire QUALIN sera réalisée – variables explicatives : variation des cotations des items du questionnaire – afin de mettre en évidence l'impact éventuel du traitement sur certains items à connotation somatiques tel que l'item 1 : en effet le questionnaire QUALIN vise à étudier la qualité de vie du nourrisson dans son ensemble, son utilisation habituelle est plus vaste que celle qui en est faite dans cette étude bien qu'il soit validé en tant qu'outil de recherche. Il comprend des dimensions comportementales et environnementales, or il est plus probable que le traitement kinésithérapeutique impacte les items à connotation somatique, et éventuellement comportementale. Ceux-ci pouvant se retrouver « noyés » parmi les autres items, leur amélioration pourrait être observée malgré une amélioration non significative statistiquement et/ou cliniquement du score global au questionnaire, ou inversement.

Cette analyse permettra un gain d'information complémentaire pour alimenter la discussion sur l'intérêt de la kinésithérapie respiratoire dans la bronchiolite du nourrisson concernant la qualité de vie du nourrisson.

La corrélation entre l'évolution du score de Wang et l'évolution du score QUALIN sera étudiée par le coefficient de corrélation de Kendall : en effet, rien ne permet de supposer que ces variables suivent des lois normales, et ce test est robuste aux ex-aequo.

5.7.6 Gestion des données manquantes

Le chef de projet récupère tant que possible la raison des censures, afin de pouvoir traiter au mieux les données manquantes dans l'analyse statistique. Les perdus de vue seront donc traités ainsi :

- Si l'enfant a été perdu de vue pour hospitalisation suite à décompensation respiratoire : le score de Wang sera considéré comme égal à 9 à J+1, la réponse au questionnaire de l'état général sera considérée comme minimale, la saturation comme égale à 92 %.
- Si l'enfant est perdu de vue pour hospitalisation non liée à des problèmes respiratoires, ou pour effets indésirables : la dernière valeur connue sera conservée pour les données manquantes.
- Si l'enfant est perdu de vue parce que les parents ont jugé non nécessaire de poursuivre la surveillance : le score de Wang sera considéré comme égal à 3, la réponse au questionnaire de l'état général comme maximale, la saturation normale (98 %).
- Si aucune raison ne peut être identifiée : deux scénarii seront testés : scénario 1 données manquantes traitées comme égales à 12 pour le score de Wang, note minimale pour le questionnaire, saturation égale à 92 % ; scénario 2 données manquantes traitées comme égales à 0 pour le score de Wang, note maximale pour le questionnaire, saturation égale à 98 %. Les probabilités des deux scénarii seront calculées conditionnellement aux données non manquantes de l'échantillon. Cela permettra de faciliter les conclusions, quel que puisse être l'impact de ces données manquantes.
- Les données manquantes à J1 seront signalées mais ne feront pas partie de l'analyse.
- Les données manquantes concernant les questionnaires de qualité de vie QUALIN seront : imputées selon les dernières données reçues concernant le score de Wang, en supposant qu'il y ait corrélation entre le score de Wang et la qualité de vie du nourrisson, tel que précisé ci-dessus. Les données censurées sur lesquelles dont on ne peut supposer de valeur seront traitées par les deux scénarii précédés.
- Les données manquantes concernant les autres variables seront supprimées des analyses mais le nombre de données manquantes et de données valables seront précisés (statut « inflammé/sécrétant », état du VRS).

5.8 Adjuvants et événements indésirables

Adjuvant : le DRP sera effectué avec du sérum physiologique disponible dans les centres dispensant la kinésithérapie respiratoire.

Notifications des événements indésirables :

- Effet indésirable (effet nocif ou non désiré) : pétéchies, cyanose, vomissement.
- Effet indésirable grave : hospitalisation, décès, handicap, malaise ou fracture de côtes.
- Effet indésirable inattendu
- Fait nouveau

Les effets indésirables graves obligent à la sortie d'étude de l'enfant. Les effets indésirables seront tous consignés via le site internet prévu à cet effet, enregistrés grâce au code associé à l'enfant. Ils seront visibles par les personnes habilitées (promoteur, chef de projet, médecin coordonnateur). La levée d'insu sera demandée par notification à ces trois responsables par téléphone et mail s'il y a hospitalisation. En cas d'effets indésirables graves supérieurs à 10%, soit survenant sur 16 enfants, l'étude est arrêtée.

Les critères de sortie d'essai sont donc :

- Retrait du consentement,

- Aggravation de l'état de l'enfant : score de Wang ≥ 9 ou que le médecin évaluateur juge l'état de l'enfant préoccupant (enfant non réceptif, amorphe, présentant des signes de détresse respiratoire associée à une fréquence respiratoire > 60 respirations / minutes, à des signes de cyanose, à une saturation $\leq 94\%$,). Suit une demande d'hospitalisation,
- Effet indésirable grave : hospitalisation, décès, handicap, fracture de côtes.

6 Protection des données

Le recueil des données démographiques et socio-économiques se fait par réponse à un questionnaire au moment du remplissage du questionnaire QUALIN à J1. Les données concernant les variables étudiées seront récoltées sur papier et remises à le chef de projet. Elles seront traitées ensuite informatiquement. Les données sont codées par la procédure de mise en insu (code enfant). (Annexe E)

Procédure de mise en insu : Le tirage est réalisé via un site internet sécurisé qui émet un tirage aléatoire par bloc de huit à la demande du kinésithérapeute. L'enfant est alors assigné à un groupe A/B. L'enfant est reconnaissable par un numéro de référence et enregistré sur le site comme étant lié à un groupe. Il est donc possible pour les kinésithérapeutes de savoir dans quel groupe est assigné l'enfant. Seuls le numéro de l'enfant et son groupe A/B sont connus du kinésithérapeute. Les données sont donc codées lors de leur récolte. Les évaluateurs ne connaissent pas la dénomination du groupe auquel appartient l'enfant. Les kinésithérapeutes n'ont pas connaissance des résultats des bilans effectués sur l'enfant.

Seul le site internet connaît le lien entre le code de l'enfant et le groupe de traitement associé. Cette information est disponible pour le médecin coordonnateur et le chef de projet via le site web de l'étude afin de pouvoir lever l'insu si besoin. La biostatisticienne étant le chef de projet, la levée d'insu est aussi possible pour elle en cas de nécessité d'une réponse rapide non fournie par les personnes sus-citées ; auquel cas, elle aura la possibilité de fournir les informations importantes (code de l'enfant, traitement reçu, résultats des bilans, etc...) sans en avoir pour autant connaissance par envoi à l'adresse mail des parents/du médecin responsable du suivi de l'enfant. S'il est impossible d'utiliser la procédure ci-dessus (pas de mail, urgence), elle pourra avoir accès au code de l'enfant et au traitement qu'il a reçu, et toute autre information nécessaire (bilan, effet indésirable signalé...) hormis le codage groupe traité/groupe témoin (elle ne saura pas dans quel groupe A/B était l'enfant, mais elle saura s'il a reçu un traitement de kinésithérapie respiratoire ou non). S'il y a perte du code de l'enfant, et qu'une levée d'insu s'impose pour des raisons médicales, le chef de projet peut demander au responsable du centre concerné de lui transmettre le code de l'enfant concerné via la matrice nom-code enfant. Cette demande doit être exceptionnelle, et cet accès ponctuel doit être consigné sur le document prévu à cet effet. Les données codées seront utilisées dans le cadre de l'étude à des fins de recherche et de publication.

Le recueil du consentement des patients est présenté en Annexe B.

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L. 1121-3 et R. 5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les personnes chargées du contrôle de qualité dont les moniteurs, les assistants de recherche clinique et les auditeurs ainsi que toutes personnes appelées à collaborer aux recherches), prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors codées.

La connaissance de ces données est soumise au respect de la confidentialité dans le cadre du secret professionnel auprès de qui les droits d'accès, de rectification et d'opposition seront applicables.

7 Considérations éthiques et légales

7.1 Cadre réglementaire de l'étude

Au cours de l'étude, le patient sera assigné à un groupe contrôle ne bénéficiant pas de traitement spécifique, ou à un groupe traité bénéficiant d'un traitement par kinésithérapie respiratoire. Le déroulement de l'étude est décrit plus tôt.

Seule l'étude similaire Bronkilib 2 a été menée en France sur des techniques de drainage bronchique française. Les recommandations françaises sont de proposer aux patients atteints de bronchiolite modérée de la kinésithérapie respiratoire par technique d'expiration type AFE. Les recommandations américaines sont de ne pas pratiquer de kinésithérapie respiratoire dans le cadre de la bronchiolite.

Dans cette étude, sont respectés les articles du code de la santé publique correspondant à la loi Jardé, les règles de bonnes pratiques de l'Union Européenne et les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

7.2 Responsabilité et assurance du promoteur et de l'investigateur

Le promoteur a souscrit une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur (et de son équipe) pour les préjudices pouvant être subis par les personnes participant à l'étude (Annexe G).

7.3 Soumission du protocole et du contrat d'étude

Avant le début de l'étude sont soumis à l'avis du CCP le protocole, la lettre d'information et le formulaire de consentement éclairé ainsi que les dates prévues de déroulement de l'étude et les lieux sélectionnés. L'étude ne peut commencer qu'après un avis favorable du CCP, soumission du protocole au CNIL et soumission pour information à l'ANSM.

Les conditions de rémunération des investigateurs sont celles stipulées en annexe (Annexe H).

7.4 Amendements au protocole et approbation des amendements

Toute modification importante du protocole n'est applicable qu'après entente entre le promoteur et l'investigateur et suivant l'avis rendu par le CPP ou une autre autorité compétente (DGS, ANSM, CNIL...) selon la nature de l'amendement.

Les parents/titulaires de l'autorité parentale des patients inclus en seront informés.

7.5 Information des sujets et recueil du consentement libre, exprès et éclairé

Les parents du patient sont informés par le médecin prescripteur du protocole de l'étude. Le médecin prescripteur et le kinésithérapeute sont habilités à répondre à toutes leurs questions relatives à l'étude. Les titulaires de l'autorité parentale ont droit à un délai de réflexion et en sont informés. Le consentement d'au moins un des titulaires de l'autorité parentale est recueilli via le formulaire de consentement, il est remis au kinésithérapeute d'astreinte lors de leur premier rendez-vous. Le deuxième consentement s'il n'a pas été recueilli au premier rendez-vous est recherché par téléphone et/ou par mail ou courrier. Les attestations de recherche de consentement seront remplies pour en attester. Le responsable de centre recueille ces documents auprès des kinésithérapeutes à chaque session et vérifie leur conformité (Annexe B).

Cette recherche du consentement du deuxième titulaire de l'autorité parentale est différée du fait :

- Que notre recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables, et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur ;

- la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins, qui sont des soins courants, habituellement proposés par un certain nombre de médecins généralistes ou pédiatres dans cette pathologie ;
- l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec la durée de l'étude et de la pathologie,

Article L1122-2, II, du code de la santé publique.

7.6 Délégation des tâches par l'investigateur

Le médecin coordonnateur a pour rôle de coordonner l'étude, d'assister l'investigateur dans la logistique de l'étude (rôle de consultant) et d'assurer avec l'investigateur la sécurité des patients.

Les médecins prescripteurs ont pour rôle de prescrire la kinésithérapie respiratoire et d'inclure les patients dans l'étude. Ils transmettent aux parents la lettre d'information, les lettres de recueil de consentement et de non-opposition, ainsi que les informations pratiques.

Les médecins évaluateurs ont pour rôle de réaliser les tests de Wang à T0 chaque jour (sauf T30 jour 4), et de s'assurer de la sécurité du patient (effets indésirables graves, survenue de contre-indication ou d'éléments impliquant la sortie d'étude). Ils doivent également orienter les parents à la fin de l'étude sur la nécessité de poursuivre ou non des séances de kinésithérapie respiratoire.

Les kinésithérapeutes d'astreinte sont chargés de récolter les consentements des tuteurs légaux. Ils doivent réaliser les tests VRS nasal le premier jour et les tests de saturation et de l'état inflammé/sécrétant de l'enfant tous les jours. Le test nasal VRS est effectué par le kinésithérapeute. Ils doivent ensuite réaliser les soins en respectant le protocole de l'étude et le groupe dans lequel est admis le patient. Ils doivent tenir informé le médecin coordonnateur et l'investigateur en cas de survenue d'un effet indésirable ou d'éléments impliquant la sortie d'étude. Ils sont chargés de récupérer les questionnaires de qualité de vie auprès des parents (après la séance), de s'assurer qu'il n'y a pas de données manquantes, et de les transmettre à l'investigateur.

Ces rôles seront confirmés par signature d'un contrat (Annexe I).

7.7 Archivage

Les noms, prénoms et emails des participants à l'étude ne sont pas intégrés à la base de données. Seuls sont conservés sur la base de données active les codes des patients, les résultats des différents tests d'évaluation, le groupe de traitement et les dates de participation.

Le responsable de chaque centre et le promoteur doivent conserver tous les documents relatifs à l'étude pendant une durée de 15 ans selon les précisions suivantes :

La base de données sera active pendant les sessions d'étude et sera gelée et conservée sous forme de PDF par le chef de projet, Madame Trébuchet Aurore, à l'arrêt de l'étude afin qu'elle puisse être transmise pour publication(s).

Les consentements écrits des parents des patients avec nom, prénom et coordonnées (email, adresse et téléphone) sont conservés par les responsables de chaque centre. Ces personnes n'auront pas accès à la base de données. Une enveloppe sera prévue à chaque session d'étude et archivée à chaque fin de session d'étude.

Les matrices code-enfant / nom-prénom des enfants sont sous format papier, conservées dans une enveloppe. Une enveloppe sera prévue à chaque session d'étude pour cette matrice et sera archivée à chaque fin de session d'étude.

Les consentements et la matrice relatifs à un centre investigator seront conservés par le responsable du centre pendant la durée légale de 15 ans, selon les règles de protection des données sensibles : dans des enveloppes sécurisées et scellées stockées dans un endroit fermé à clefs dont ils ont seuls l'accès. Seul un accès ponctuel et pour des raisons de contentieux ou pour raison médicale motivée sera possible. Ces accès seront retranscrits sur un document conservé avec les enveloppes selon les mêmes règles d'archivage. Les documents doivent être détruits de manière sécurisée à l'expiration de leur durée légale de conservation.

Les responsables des centres investigateurs sont : Monsieur Thomas Baucher pour le centre de Saint-Germain-lès-Arpajon, Monsieur Tarek Hussein pour le centre de Corbeil-Essonnes, Monsieur Jan Litwin-Staszewski pour le centre de Athis-Mons.

7.8 Arrêt prématué de l'étude

Le promoteur et/ou l'investigateur ont le droit d'arrêter l'étude à tout moment ; le CCP, l'ANSM et toute autre autorité compétente en seront tenus informés.

8 Documentation et utilisation des résultats de l'étude

8.1 Documentation des résultats de l'étude

Le promoteur fournit un cahier d'observations par sujet disponible sur le site internet de l'étude, ils seront donc informatisés.

Toutes les données recueillies dans le cadre du protocole devront être transcrrites dans le cahier d'observations par l'investigateur ou un représentant désigné : les médecins évaluateurs et les kinésithérapeutes. Les modalités de remplissage et de correction des cahiers d'observations seront expliquées par l'investigateur. Si l'investigateur délègue à certaines personnes le droit de transcrire des données dans le cahier d'observations, il devra fournir au promoteur la liste des personnes autorisées avec leurs noms, fonctions, signatures et paraphes.

L'investigateur ou le représentant désigné devra remplir le cahier d'observations le plus tôt possible, après le recueil de l'information, de préférence le jour même de la visite pour un examen clinique ou une autre procédure de l'étude. Toutes les données en suspens devront être transcrites immédiatement après la visite finale. Il faudra fournir une explication pour toutes les données manquantes.

Le cahier d'observations devra être revu et signé par l'investigateur signataire du protocole ou par un co-investigateur désigné. Les originaux de tous les cahiers d'observations seront conservés par le promoteur. L'investigateur conservera une copie de tous les cahiers d'observations remplis.

8.2 Utilisation des résultats de l'étude

Toutes les informations relatives au fonctionnement du promoteur, ou les données scientifiques fournies par le promoteur et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la seule propriété du promoteur. L'investigateur s'engage à n'utiliser ces informations que pour la conduite de l'étude et pour aucun motif sauf accord préalable écrit du promoteur.

Les cahiers d'observations remplis dans le cadre de l'étude sont la propriété à part entière du promoteur.

En signant le protocole, l'investigateur accepte que les résultats de l'étude soient utilisés à des fins de publication et d'information des professionnels médicaux et pharmaceutiques. Si nécessaire, les noms, adresses, qualifications et rôles dans l'étude de l'investigateur seront notifiés aux autorités.

Le promoteur rédigera un rapport final de l'étude (Annexe J).

9 Durée de l'étude et calendrier

La durée prévue de l'étude est de 3 ans, le recrutement des sujets devrait débuter en novembre 2019 et se terminer en mars 2022. Il est prévu d'effectuer 3 sessions de 8 jours d'étude par période hivernale.

10 Engagement du promoteur et de l'investigateur

Le protocole a été revu et approuvé par le comité de lecture approprié et du promoteur. L'information contenue est conforme aux principes moraux, éthiques et scientifiques définis dans la déclaration d'Helsinki, et dans les lois et réglementations françaises.

L'investigateur sera informé de toutes les données nouvelles ou significatives, de tout élément nouveau concernant l'étude.

11 Budget

Budget évalué pour deux centres investigateurs sachant qu'il est prévu de recruter 168 patients sur 9 sessions de 8 jours (comptant 4 jours de traitement par enfant) :

	<i>Catégorie</i>	<i>Calcul</i>	<i>Total</i>
Médecins			10080 €
Prescripteur	20€/consultation x 168 inclus	3 360 €	
Evaluateur	10€/ évaluation x 168 inclus x 4	6 720 €	
Kinésithérapeutes			18000 €
Traitant	200€/jour astreinte x 5 jours x 2 centres x 3 sessions x 3 ans	18 800 €	
Administratifs			31700 €
Tests VRS	Test + Transport + Analyse	14935 €	
Site internet sécurisé		3 000 €	
Frais divers impression		4 000€	
Frais administrateur		3 000€	
Frais publication		3 000 €	
Frais divers logistique		3 765 €	
TOTAL			
60 580 €*			

*Budget à réévaluer à hauteur de 68780 € pour trois centres investigateurs.

12 Références bibliographiques

- [1] Postiaux G, Louis J., Labasse HC, Gerroldt J, Kotik AC, Lemuhot A, Patte C. Evaluation of an alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Respiratory Care.* 2011 ; 56(7) : 989-94.
- [2] Remondini R, Santos AZ, Castro Gd, Prado Cd, Silva Filho LV. Comparative analysis of the effects of two chest physical therapy interventions in patients with bronchiolitis during hospitalization period. *Einstein* ; 2014 Oct-Dec;12(4):452-8
- [3] S Gonçalves RA, Feitosa S, de Castro Selestrin C, Valenti VE, de Sousa FH, F Siqueira AA, Petenusso M, de Abreu LC. Evaluation of physiological parameters before and after respiratory physiotherapy in newborns with acute viral bronchiolitis. *Int Arch Med.* 2014; 7: 3.
- [4] Postiaux G, Zwaenepoel B, Louis J. Chest Physical Therapy in Acute Viral Bronchiolitis: An Updated Review. *Respiratory Care.* 2013 ; 58(9) : 1541-5.
- [5] Pupin MK, Ricetto AG, Ribeiro JD, Baracat EC. Comparison of the effects that two different respiratory physical therapy techniques have on cardiorespiratory parameters in infants with acute viral bronchiolitis. *J Bras Pneumol.* 2009 Sep;35(9):860-7.
- [6] Sanchez Bayle M, Martín R, Cano Fernández J, Martínez Sánchez G, Gómez Martín J, Yep Chullen G, García MC. Chest physiotherapy and bronchiolitis in the hospitalised infant. Double-blind clinical trial. *An Pediatr (Barc).* 2012 Jul;77(1):5-11.
- [7] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. From the American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Clinical Practice Guideline. November 2014, 134(5) : 1474-502.
- [8] Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art.
- [9] HAS. Conférence de consensus Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson 21 septembre 2000 Salle Louis Armand – Cité des Sciences et de l’Industrie de la Villette - Paris TEXTE DES RECOMMANDATIONS.
- [10] HAS. Pertinence du recours à l’hospitalisation pour bronchiolite (GHM 04M18). 2012.
- [11] Bronkilib 2. Réseau ARB.
- [12] Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jan;145(1):106-9
- [13] Gomes GR, Calvete FP, Rosito GF, Donadio MV. Rhinopharyngeal Retrograde Clearance Induces Less Respiratory Effort and Fewer Adverse Effects in Comparison With Nasopharyngeal Aspiration in Infants With Acute Viral Bronchiolitis. *Gom Respir Care.* 2016 Dec;61(12):1613-1619.
- [14] Malafa-Pissarro M. La désobstruction rhino-pharyngée. *Cahiers de la puéricultrice.* Déc 2007 ; 212 :26-8.
- [15] Manificat S, Dazord A, Langue J, Danjou G, Bauche P, Bovet F, Cubells J, Luchelli R, Tockert E, Conway K. Evaluation de la qualité de vie du nourrisson et du très jeune enfant: Validation d'un questionnaire. Étude multicentrique européenneArchives de Pédiatrie. June 2000 ; 7(6) : 605-14.
- [16] Saporta G. Probabilités, analyse de données et statistique. Technip. 2011.
- [17] Motulsky H. Biostatistique une approche intuitive. De Boeck. 2010.

13 Annexes

Annexe A : Coordonnées des centres d'investigation

Annexe B : Notice d'information, consentement et non opposition

Annexe C : Fiche d'inclusion aide aux médecins prescripteurs

Annexe D : Score de Wang

Annexe E : Questionnaire sur l'état général de l'enfant

Annexe F : Procédure de mise en insu

Annexe G : Assurance souscrite par le promoteur

Annexe H : Rémunérations prévues par le l'étude

Annexe I : Contrat promoteur-investigateur

Annexe J : Contrat de publication

Annexe A : Coordonnées des centres d'investigation

Centre 1

Docteur MARIN Catherine, pédiatre
Docteur REGNIER NGUYEN Hélène, pédiatre
Docteur NZONZILA LUZAMBA Joséphine, pédiatre
Cabinet libéral - Pédiatrie
3 bis rue des Closeaux
91180 Saint-Germain-lès-Arpajon
01 60 82 56 92

Centre 2

Docteur SELSELET Amina, pédiatre
Docteur COLIN Anne-Marie, pédiatre
Docteur BOUTAOUS Brahim, médecin généraliste
Docteur MEDDAHI M'hammed, médecin généraliste
Maison de Santé Pluri professionnelle Les allées
18 avenue Carnot
91100 Corbeil-Essonnes
01 85 76 01 01

Centre 3 (en cours)

Docteur SALDANHA GOMES Cécilia, médecin généraliste
Docteur LANFRANCHI Michel, médecin généraliste
Docteur DUBOIS Pierre, médecin généraliste
Maison de Santé Léonie Chaptal
4 rue de l'entente
91200 Athis-Mons
01 85 74 29 90

Annexe B : Notice d'information, consentement et non opposition

Essai contrôlé randomisé multicentrique : Evaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée

N° ID-RBC 2018-A00946-49

Version n°4 du 30/01/2019

NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX REPRÉSENTANTS LÉGAUX

Madame, Monsieur,

➤ Votre enfant souffre de bronchiolite modérée. Cette pathologie due à un virus n'a pas actuellement de traitement spécifique. Votre médecin peut vous proposer des traitements symptomatiques : antipyrétiques, bronchodilatateurs. Il peut aussi vous proposer de la kinésithérapie respiratoire. La kinésithérapie respiratoire dans le cadre de la bronchiolite a pour but d'amener votre enfant à respirer de manière plus ample afin de l'aider à expectorer les sécrétions présentes dans ses poumons. Ceci lui permettra de mieux respirer. Il n'y a pas d'effets secondaires connus de ces techniques, mais leur efficacité dans la bronchiolite n'est pas pour l'heure démontrée.

Objectif de l'étude

➤ Ainsi, la kinésithérapie respiratoire par les techniques d'inspiration et d'expiration lentes à haut volume a pour objectif d'aider votre enfant à faire remonter les sécrétions de ses poumons afin de lui faciliter leur expectoration. Cette technique semble avoir pour avantage de n'avoir aucun effet secondaire connu et des effets à court terme encourageants en améliorant le confort des enfants et de leurs parents. Il est possible que ces techniques puissent également diminuer la durée des symptômes. C'est ce que nous souhaitons vérifier en faisant cette étude qui prévoit d'inclure 168 patients.

Déroulement

➤ Cette étude démarre vendredi .../.../20.... Vous pouvez entrer dans l'étude le lundi .../.../20... ou le mardi .../.../20.... Vous avez droit à un délai de réflexion jusqu'à ce mardi .../.../20....

➤ Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez inclus, selon le résultat d'un tirage au sort, dans l'un des deux groupes suivants :

- dans le premier groupe dit traité, vous aurez à vous présenter au cabinet médical pour que votre enfant effectue une séance de kinésithérapie qui consistera en des manœuvres de désencombrement telles que précitées, et ce chaque jour de l'étude.
- dans le deuxième groupe dit contrôle, vous aurez à vous présenter au cabinet médical pour que votre enfant effectue une séance de kinésithérapie qui consistera en une séance de surveillance de son état respiratoire et général, et ce chaque jour de l'étude.

Votre enfant ne doit pas avoir mangé dans les deux heures avant la consultation au centre médical. Il ne doit pas avoir reçu de séance de kinésithérapie durant le délai de réflexion.

➤ Quel que soit le groupe dans lequel votre enfant sera assigné, un test nasal sera réalisé le premier jour avant la séance afin de savoir si la bronchiolite de votre enfant est due à un virus. Un bilan respiratoire sera effectué chaque jour de l'étude. La saturation (taux d'oxygène dans le sang) sera mesurée grâce à un appareil tous les jours, juste avant ou après la séance. Il vous sera demandé de

remplir un questionnaire de qualité de vie concernant votre enfant chaque jour, durant la séance de kinésithérapie. Ce questionnaire est un QCM qui se remplit en moins de 2 minutes.

➤ La durée de présence de votre enfant dans l'étude est de quatre jours. Si votre enfant présente une aggravation de ses symptômes à quel que moment que ce soit, il sera automatiquement sorti d'étude et vous serez renvoyé vers votre médecin référent ou un spécialiste pour lui assurer les soins nécessaires. Vous pourrez sortir de l'étude à tout moment sans justification. En tous les cas, en cas de sortie d'étude vous êtes libres de consulter un médecin quel qu'il soit ou un autre professionnel de santé si vous en ressentez le besoin.

➤ Votre enfant ne pourra pas participer simultanément à une autre recherche et à la fin de celle-ci, vous devrez attendre la fin de l'étude avant qu'il puisse participer à une autre recherche. De même, si votre enfant nécessite une consultation médicale ou l'intervention d'un professionnel de santé autre que ceux prévus par l'étude, vous êtes priés d'en informer le médecin coordonnateur et le chef de projet, auquel cas votre enfant sera sorti de l'étude. En effet, la prise simultanée de plusieurs traitements peut fausser les résultats de l'étude.

Informations réglementaires.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte (biostatisticiens), en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données seront conservées pendant la durée légale de 15 ans par le centre investigator, selon les règles de protection des données. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous êtes libre de refuser ou d'interrompre votre participation à cette étude à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans avoir à vous justifier. Cela n'altérera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués et ne modifiera pas vos relations avec l'ensemble de l'équipe soignante. En cas d'interruption de l'étude, les informations vous concernant seront conservées sauf opposition de votre part.

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes VI d'Ile-de-France le 09 octobre 2018, réitéré le 27 mars 2019. Elle est couverte par un contrat d'assurance souscrit par le promoteur de cette étude, le Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne, auprès de BiomedicInsure (SHAM n°144.942).

Pendant la durée du protocole, une étude virale d'un échantillon nasal sera faite et c'est la raison pour laquelle nous vous demandons un consentement spécifique (cf. page 3) conformément à la loi du 6 août 2004. Vous êtes libre de consentir ou non à cette étude virale et votre refus n'a pas besoin d'être justifié. A la fin de cette étude, si la conservation de vos prélèvements apparaît utile à la poursuite de la recherche, nous vous solliciterons à nouveau pour vous demander l'autorisation de conserver ces échantillons. Dans tous les cas, aucune conservation des échantillons prélevés lors de cette intervention au-delà de la durée de cette étude, à des fins de recherche, ne sera faite sans votre autorisation.

Coordinnées des responsables

➤ Responsable du traitement des données et délégué à la protection des données

Aurore Trébuchet, 31 rue du Pont Cagé, 91790 Boissy-sous-Saint-Yon. 06.17.05.4.6.88

➤ Représentant du responsable du traitement des données

Thomas Baucher, 10 rue Van Gogh, 91600 Savigny-sur-Orge. 06.83.22.25.58

Essai contrôlé randomisé multicentrique : Evaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée

N° ID-RCB 2018-A00946-49 Version n°4 du 30/01/2019

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION DESTINÉE AUX REPRÉSENTANTS LÉGAUX

Enfant (Nom, Prénom)

Né(e) le/..../....

Adresse

Le Docteur a proposé que mon enfant participe à une recherche organisée par le Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne, 10 rue Van Gogh, 91600 Savigny-sur-Orge, sur l'évaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, et de me retirer à tout moment. Cela ne changera pas nos relations pour mon traitement.

J'ai bien eu le droit à un délai de réflexion avant la signature du consentement. J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

- le but de cette recherche est d'évaluer l'impact de la kinésithérapie respiratoire de type désencombrement bronchique sur l'évolution de la maladie, évaluée par le score de Wang (bilan respiratoire), et sur d'autres paramètres (qualité de vie, saturation).
- les examens et traitements comportent une séance de kinésithérapie comprenant des techniques de désencombrement bronchique ou une surveillance de l'enfant, une évaluation par questionnaire de la qualité de vie de l'enfant une fois par jour, la saturation de l'enfant sera mesurée tous les jours, et une évaluation des symptômes (bilan respiratoire par score de Wang) de l'enfant sera réalisée tous les jours de l'étude. Un test nasal sera aussi effectué le premier jour.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la notice d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Docteur Rouget Sébastien et le chef de projet Aurore Trébuchet (coordonnées transmises sur la fiche d'entrée).

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon

identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Je pourrai à tout moment demander toutes informations complémentaires au Dr
en appelant le

Fait à , en trois exemplaires dont un est remis à
l'intéressé(e)

Nom et prénom du titulaire de l'autorité parentale 1:

Adresse :

.....

Téléphone :

Email :

Signature du titulaire de l'autorité parentale 1

Nom et prénom du titulaire de l'autorité parentale 2:

Adresse :

.....

Téléphone :

Email :

Signature du titulaire de l'autorité parentale 2

Nom du médecin prescripteur.....

Nom du kinésithérapeute d'astreinte recueillant le consentement.....

Signature du kinésithérapeute

Essai contrôlé randomisé multicentrique : Evaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée

N° ID-RCB 2018-A00946-49 Version n°4 du 30/01/2019

FORMULAIRE DE NON OPPOSITION

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Dans le cadre de cette étude, nous souhaitons recueillir un échantillon nasal par écouvillonnage de votre enfant afin de détecter la présence du Virus Respiratoire Syncitial Humain dans son organisme. Ce virus est parfois impliqué dans la bronchiolite du nourrisson.

Dans ce cadre nous vous demandons votre consentement :

- a) Pour nous permettre de faire une étude sur l'impact du traitement par kinésithérapie respiratoire chez les enfants présentant ou non ce virus dans leur organisme. Les données médicales vous concernant font l'objet d'un traitement informatique. Vous pouvez exercer des droits d'accès ou de rectification auprès du Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne, 10 rue Van Gogh, 91600 Savigny-sur-Orge.
- b) Pour nous permettre de conserver les données relatives aux échantillons prélevés. Ceux-ci seront détruits à la fin de l'étude. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires et judiciaires habilitées.

Fait à, en trois exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e).

Nom et prénom du titulaire de l'autorité parentale 1:

Adresse :

.....

Téléphone :

Email :

Signature du titulaire de l'autorité parentale 1

Nom et prénom du titulaire de l'autorité parentale 2:

Adresse :

.....

Téléphone :

Signature du titulaire de l'autorité parentale 2

Email :

Nom du kinésithérapeute d'astreinte recueillant le consentement.....

Signature du kinésithérapeute

Essai contrôlé randomisé multicentrique : Evaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée

N° ID-RBC 2018-A00946-49 Version n°4 du 30/01/2019

ATTESTATION DE RECHERCHE DE CONSENTEMENT

Madame Trébuchet Aurore, chef de projet, atteste sur l'honneur avoir recherché activement le consentement de Madame/Monsieurrésidant au

....., second parent de l'enfant né le / /,

pour la participation de ce dernier à l'étude n°2018-A00946-49 intitulée « Essai contrôlé randomisé multicentrique : Evaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée », réalisée par le Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne.

Recherche effectuée par :

- appel téléphonique au
- email à l'adresse
- par courrier en cas de non réponse sous trois jours aux précédentes tentatives de contact

Fait le / /,

A

Annexe C : Fiche d'inclusion aide aux médecins prescripteurs

FICHE D'INCLUSION

Cette fiche vous sert de fil conducteur pour l'inclusion des patients. Elle vous assure de ne pas oublier de critères d'exclusion et de bien inclure des patients atteints de bronchiolite modérée du nourrisson.

Critère clinique de diagnostic de la bronchiolite (AAP)

Infestation virale des voies respiratoires supérieures, toux ou rhinorrhée
Exposition à une personne ayant une infection virale des voies respiratoires supérieures
Les signes de maladie respiratoire peuvent également inclure les problèmes suivants :

- Rhinorrhée
- Toux
- Respiration sifflante ou râles crépitants
- Tachypnée
- Tirages intercostaux ou sous-costaux
- Utilisation des muscles accessoires
- Battement des ailes du nez
- Geignements expiratoires (grunting)
- Saturatation en oxygène plus basse (moins de 95%)

Diagnostic :

Critères d'exclusion

- Refus des parents ou titulaires de l'autorité parentale
- Pas de nécessité d'une prescription médicale de kinésithérapie respiratoire
- Pathologie autre que bronchiolite pouvant expliquer les symptômes respiratoires
- Comorbidités : pathologie cardiaque, pulmonaire, neurologique connue, immunodéficience, anomalie congénitale
- Score de Wang ≤ 3 ou ≥ 9
- Etat de l'enfant nécessitant une hospitalisation
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale

Critères d'inclusion

- Prescription de kinésithérapie respiratoire et accord médical
- Premier épisode ou second de bronchiolite
- $3 \leq \text{âge} \leq 24$ mois
- $3 < \text{score de Wang} < 9$
- Consentement éclairé et écrit des parents

Score de Wang

	0	1	2	3	Score du patient
FR	< 30/min	30 à 45 /min	45 à 60/min	> 60/min	
Sibilants	absents	Audibles uniquement avec le stéthoscope ou en fin d'expiration	Durant toute l'expiration ou audible en fin d'expiration sans stéthoscope	Audibles en inspiration et expiration sans stéthoscope	
Signes de lutte	absents	Tirage intercostal	Tirage sus-sternal et sus-claviculaire	Tirages sévères et battement des ailes du nez	
Etat général	Normal			Léthargique, irritable ou difficultés alimentaires	
Score total du patient					

Annexe D : Score de Wang

Chaque item est coté de 0 à 3. Le score allant de 0 à 12. La bronchiolite est considérée comme bénigne pour un score inférieur ou égal à 3, modérée pour un score de 4 à 8, sévère pour un score supérieur ou égal à 12.

Variables	Scores			
	0	1	2	3
Respiratory rate, breaths/min=RR	<30	31-45	46-60	>60
Wheezing=WH	None	Terminal expiratory or only with stethoscope	Entire expiration or audible on expiration without stethoscope	Inspiration and expiration without stethoscope
Retraction=RE	None	Intercostal only	Tracheosternal	Severe with nasal flaring
General condition=GC	Normal			Irritable, lethargic, poor feeding

Annexe E : Questionnaire sur l'état général de l'enfant

Questionnaire d'évaluation de l'état général du nourrisson

Code enfant : Age : Sexe : masculin féminin

Age :

Sexe : masculin féminin

Chers parents,

Afin d'évaluer l'impact possible du tabac sur la bronchiolite du nourrisson, il nous serait utile que vous nous précisiez vos habitudes tabagiques. Vous ou votre conjoint êtes-vous :

Fumeur(s) régulier(s) Fumeur(s) occasionnel(s) Non-fumeurs

Le questionnaire suivant a pour but d'évaluer l'état général de votre enfant au cours des dernières 24h ou depuis la dernière séance de kinésithérapie.

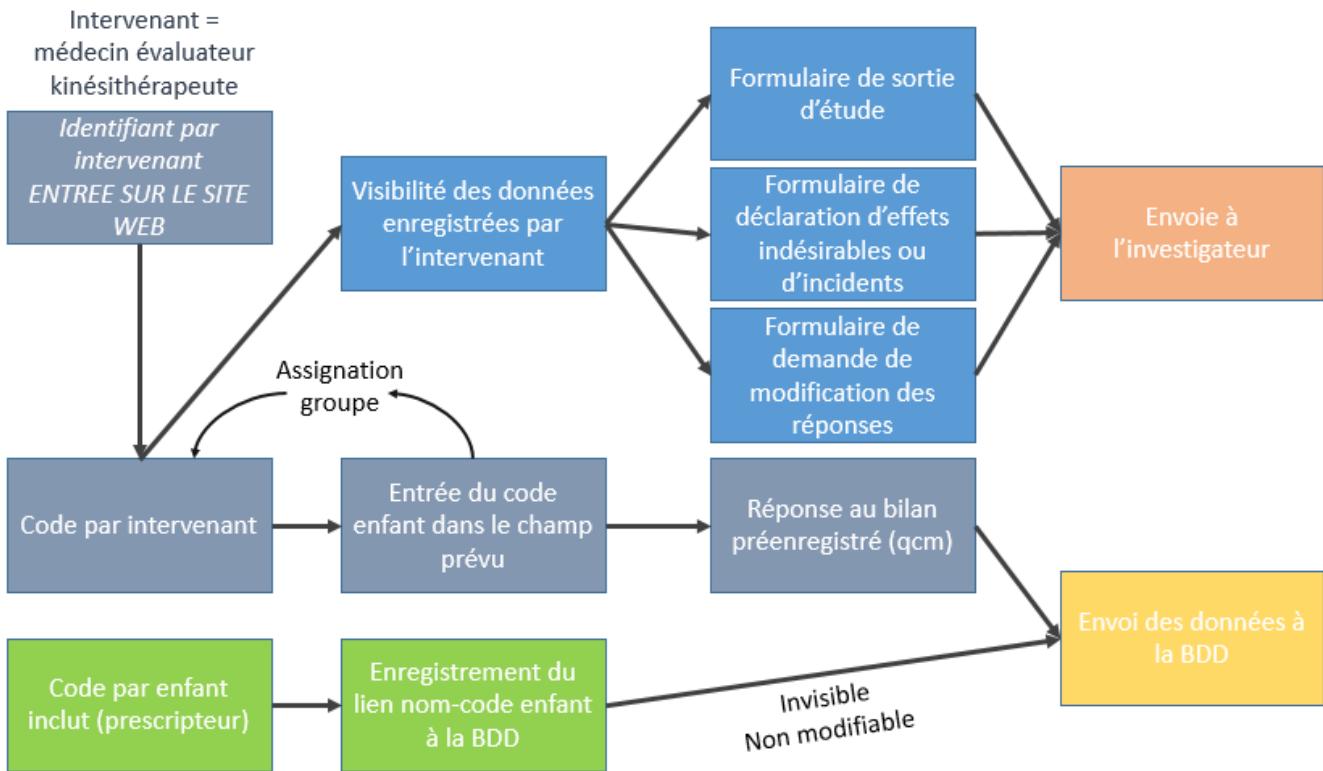
Il est important que vous répondiez à tous les items afin que nous puissions calculer son score. Cela nous permettra d'avoir des résultats reflétant bien l'état de votre bébé. Pour bien y répondre, pensez à communiquer l'état de votre enfant à votre conjoint(e) si il/elle était absent(e) à un moment de la journée, en particulier en ce qui concerne les repas. Ceci afin que la personne qui doive répondre au questionnaire ait toutes les informations nécessaires pour y répondre le plus fidèlement possible.

Grille A: Items du questionnaire pour les enfants de trois mois à un an à destination des parents et des pédiatres.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Annexe F : Procédure de mise en insu



Seuls les kinésithérapeutes ont accès à l'information du code groupe = traité / contrôle.

Base De Données : entrées automatiques

Code enfant	Score Wang J1	Score Wang J4	Score QUALIN	Score QUALIN par items (34 colonnes)	Saturation (par jour = 4 colonnes)	VRS (0 = négatif, 1 = positif)	Statut (0 = inflammé, 1 = sécrétant)	Effets indésirables	Sortie d'étude

Les données du score QUALIN, les effets indésirables, les raisons de sorties d'études seront rentrées dans la base de données par le chef de projet via le site web de l'étude avec son identifiant (liste non exhaustive).

Annexe G : Assurance souscrite par le promoteur



HDI Global SE
Tour Opus 12 – Défense 9
77 Esplanade du Général de Gaulle
92914 PARIS LA DEFENSE CEDEX
478 913 882 RCS Nanterre
N° SIRET : 478 913 882 000 54

Parc d'Innovation Bretagne Sud
CP 142 - 56038 VANNES cedex
Tel. +33 (0)2 97 69 19 19
Fax +33 (0)2 97 69 11 11
biomail@biomedic-insure.com



ATTESTATION D'ASSURANCE RESPONSABILITE CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

CONTRAT N° 0100534514058 180042

Nous, soussignés HDI GLOBAL SE - Direction pour la France - TOUR OPUS 12, 77, Esplanade de la Défense 92914 PARIS LA DEFENSE agissant en qualité d'assureur, attestons par la présente que :

RESEAU KINESITHERAPIE BRONCHIOLITE ESSONE
10 RUE VAN GOGH
91600 SAVIGNY SUR ORGE

a souscrit un contrat de Responsabilité Promoteur de recherche impliquant la personne humaine sous le numéro ci-dessus référencé.

Ce contrat est conforme aux dispositions légales et réglementaires Françaises sur les recherches impliquant la personne humaine et notamment aux dispositions de la loi 88.1138 du 20/12/1988, modifiée par les textes subséquents notamment la Loi n°2012-300 du 5 Mars 2012 et son décret d'application n°2016-1537 du 16 Novembre 2016, pour la recherche dénommée ci-après :

Nom du promoteur : RESEAU KINESITHERAPIE BRONCHIOLITE ESSONE

Numéro d'enregistrement : 2018-A00946-49
(EUDRACT ou n° fourni par l'ANSM)

Titre de la recherche :

Essai contrôlé randomisé multicentrique : Evaluation des effets de la kinésithérapie respiratoire versus placebo chez le nourrisson atteint de bronchiolite aigüe modérée.

Nombre de patients : 168

Début et fin prévisionnels : du 01/12/0018 au 28/02/2021

La garantie est conforme à l'obligation d'assurance instituée par les textes de la loi précitée, article L 1121-10 du Code de la Santé Publique et articles R 1121-4 à R 1121-9 à la charge du promoteur, tant pour sa responsabilité que pour celle des intervenants.

La présente attestation est valable pour la durée de la recherche concernée et sa présentation vaut présomption de garantie à la charge de l'assureur.

Fait , le 17/04/2018

Le Courtier
BIOMEDIC INSURE
COURTIER EN ASSURANCES
Eric PAREIN
Parc d'Innovation Bretagne Sud
CP 142 - 56038 VANNES cedex
Tel. +33 (0)2 97 69 19 19
Fax +33 (0)2 97 69 11 11
biomail@biomedic-insure.com

HDI Global SE
www.hdi.global

L'Assureur
HDI GLOBAL SE

HDI Global SE
RCS Nanterre 478 913 882
TOUR OPUS 12 - LA DEFENSE 9
77, Esplanade du Général de Gaulle
92914 PARIS LA DEFENSE CEDEX
Tel. +33 1 44 05 56 00 – Fax : +33 1 44 05 56 66

Handelsregister: Registered office Hannover
HR Hannover B 60320
VAT registration ID DE 219828782

Chairman of the Supervisory Board: Herbert K. Haas
Executive Board: Dr. Christian Hirsch (Chairman),
Dr. Joachim ten Eicken, Frank Harting, Dr. Edgar Puls,
Dr. Stefan Sigulla, Jens Wohlfahrt, Ulrich Wöllschäger

Les dates de début et de fin d'étude du contrat d'assurance seront mises à jour au besoin avant le lancement de l'étude

Annexe H : Rémunérations prévues par le l'étude

Rémunération des médecins

Une rémunération de 20 euros est prévue en plus du tarif de la consultation pour les médecins prescripteurs.

Une rémunération de 10 euros par évaluation (score de Wang) est prévue pour les médecins évaluateurs.

Rémunération des kinésithérapeutes

Une rémunération de 200 euros par jour d'astreinte est prévue pour les kinésithérapeutes.

Contrainte liée au financement

En cas de difficulté à trouver un financement complet du projet, les rémunérations pourraient être en partie diminuées. Les intervenants en sont prévenus et la possibilité d'interventions bénévoles dans le cadre de l'étude a été discutée avec eux.

Indemnisation du patient liée à la participation à une étude

Les frais liés aux soins réalisés dans le cadre de l'étude (évaluations médicales, séances de kinésithérapie respiratoire) sont intégralement pris en charge par le promoteur via la rémunération précisée ci-dessous. Les patients ne règlent que la consultation avec le médecin prescripteur, qu'ils rentrent ou non dans l'étude.

Annexe I : Contrat promoteur-investigateur

CONTRAT DE PARTICIPATION A UNE ETUDE INTERVENTIONNELLE EN TANT QU'INTERVENANT

Entre les soussignés

Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne, 10 rue Van Gogh, 91600 Savigny-sur-Orge
ci-après dénommé « le promoteur »
et

..... Médecin prescripteur/médecin évaluateur/kinésithérapeute,

Adresse

Téléphone

Inscrit(e) au tableau du Conseil départemental e l'ordre de sous le numéro

Disposant du numéro ADELI

Ci-après dénommé « l'intervenant »

Article 1 – Objet :

L'intervenant a décidé d'exercer sa profession auprès de la patientèle inclue dans l'étude au titre d'un contrat de participation à une étude interventionnelle en tant qu'intervenant conclu avec le promoteur.

Article 2 – Obligations des parties :

Obligation de l'intervenant :

L'intervenant prescrit/évalue/exerce auprès de la patientèle inclue dans l'étude et assure la réalisation de la tâche qui lui a été confiée telle que décrite dans le protocole d'étude. L'intervenant exerce sur son lieu de travail habituel ou dans les locaux proposés par le promoteur. Il exerce dans le respect de ses obligations professionnelles habituelles.

L'intervenant déclare tout incident tel que pouvant être défini comme un événement indésirable, graves ou non, auprès du promoteur par le biais du formulaire en ligne proposé sur le site de l'étude.

L'intervenant respecte le secret professionnel sur son activité auprès de la patientèle et vis-à-vis de l'étude jusque fin de l'étude complète. En particulier, l'identifiant informatique fourni à l'intervenant ne doit pas être communiqué à un tiers, ni être utilisé à d'autres fins que celles prévues par le cadre de l'étude.

L'intervenant fournit les documents relatifs à l'étude exclusivement au promoteur ou au chef de projet. Ces documents ne peuvent être communiqués à un tiers.

Obligation du promoteur :

Le promoteur préviendra l'intervenant de la fin de l'étude et l'informera des résultats finaux.

Article 3 – Formation :

L'intervenant s'engage à participer à une formation courte permettant l'homogénéisation des pratiques au sein de l'étude.

Article 4 – Durée du contrat :

Le présent contrat couvre la période du/..../.... au/..../.... .

Article 5 - Respect des règles professionnelles :

Les intervenants s'engagent à respecter les dispositions législatives et réglementaires relatives à l'exercice de leur profession, notamment le code de déontologie et à maintenir leur activité dans des limites telles que les malades bénéficient de soins consciencieux, éclairés, attentifs et prudents, conformes aux données acquises de la science.

Ils doivent se garder de toute mesure qui entraverait le libre choix du praticien par le malade.

Par ailleurs, ils respectent la volonté du patient de sortir de l'étude à tout moment sans justification et doivent en informer le promoteur.

Article 6 – Assurance :

Tout incident pouvant être considéré comme indésirable est rapporté par l'intervenant au promoteur par l'intermédiaire du formulaire en ligne proposé sur le site web de l'étude. L'assurance du promoteur couvre les incidents intervenus dans le cadre de l'étude.

Néanmoins, l'intervenant doit être assuré pour ses actes professionnels pour être admis comme intervenant dans l'étude, et doit apporter la preuve de cette assurance.

Article 7 – Indemnités :

L'intervenant est indemnisé de :

- 20 euros en plus du tarif de la consultation pour les médecins prescripteurs par enfant inclus,
- 10 euros pour les médecins évaluateurs par bilan réalisé,
- 200 euros par jour d'astreinte pour les kinésithérapeutes,
- Sous réserve de l'obtention des financements prévus. Le détail de la répartition du financement par poste dans l'étude peut vous être adressé sur demande.

Les frais liés au fonctionnement des locaux, à l'installation technique des kinésithérapeutes et au matériel prévu par l'étude est à la charge du promoteur, s'il s'agit de locaux, d'installation ou de matériel afférents à l'étude et différents de ceux de l'intervenant.

Les frais liés au déplacement de l'intervenant sur le lieu d'exercice et aux repas sont à la charge de l'intervenant.

Article 8 – Impôts et charges :

L'intervenant déclare être immatriculé en qualité de travailleur indépendant auprès de l'URSSAF sous le n° ou salarié auprès de l'établissement n° SIRET

L'intervenant et le promoteur acquittent chacun les impôts et charges découlant de leur propre exercice professionnel. La taxe foncière demeure à la charge du propriétaire des locaux.

Article 9 – Suspension du contrat :

En cas d'absence, notamment pour cause de maladie, de l'intervenant, celui-ci en informe le plus tôt possible le promoteur afin d'être remplacé. Il appartient au promoteur de s'assurer du remplacement de l'intervenant.

Article 10 – Résiliation du contrat :

Chacune des parties pourra mettre fin au présent contrat à tout moment sans avoir à justifier d'aucun motif, moyennant le respect d'un préavis de deux semaines.

Le préavis doit être porté à connaissance du cocontractant par lettre recommandée avec accusé de réception.

Le respect de cette période de préavis n'est pas imposé en cas de résiliation pour condamnation à raison d'un manquement grave de l'une ou l'autre des parties aux règles professionnelles et déontologiques, lorsque ce manquement a été sanctionné par une décision devenue définitive d'interdiction d'exercer ou de délivrer des soins aux assurés sociaux, ou lors du non-respect des règles de secret professionnel concernant l'étude.

Article 11 - Conciliation :

En cas de difficultés soulevées par l'application ou l'interprétation du présent acte et conformément à l'article R.4321-99 alinéa 2 du code de la santé publique, les parties s'engagent, préalablement à toute action contentieuse, et sans pour autant sacrifier aux délais interruptifs d'introduction et/ ou de reprise d'instance, à soumettre leur différend à une tentative de conciliation confiée au besoin au conseil départemental de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes ou de l'ordre des médecins.

La procédure de conciliation organisée en application de l'article R.4321-99 alinéa 2 du code de la santé publique se distingue de la conciliation préalable à l'action disciplinaire sur dépôt de plainte.

Article 12 - Contentieux :

En cas d'échec de la conciliation, les litiges ou différends relatifs à la validité, l'interprétation, l'exécution du présent contrat seront soumis à la juridiction compétente.

Fait le/..../.....,

A

En deux exemplaires :

Signatures précédées de la mention « *lu et approuvé* » :

Annexe J : Contrat de publication

Contrat de publication entre les co-auteurs

Ce contrat a pour but d'établir l'ordre d'apparition des noms des divers auteurs lors de publications des résultats de l'étude.

Les critères pour l'apparition à titre d'auteurs sont :

- Avoir participé à la mise en place de l'étude (méthode, design, collecte des données, analyse des résultats),
- Avoir participé à la rédaction de l'article,
- Cautionner le contenu de l'article dans sa totalité.

L'ordre d'apparition des auteurs sera le suivant :

1. Thomas Baucher
2. Aurore Trébuchet
3. Tarek Hussein
4. Bruno Tirel
5. Jeremy Cornuault
6. Audrey Rousselin
7. Tony Roho
8. Nadia Demayer
9. Cheikh Sidate Diouf
10. Benjamin Azémar
11. Sébastien Rouget

Bon pour accord et faire valoir ce que de droit.

Fait à : Le

Nom de l'auteur : Signature :

Nom de l'auteur : Signature :