

# **PROCOLE DE RECHERCHE OBSERVATIONNELLE**

**Evaluation rapide des stratégies de prise en charge du SDRA Covid19**

## **Etude COVADIS**

### **Investigateurs coordonnateurs :**

- David Grimaldi, Unité des Soins Intensifs Hôpital Erasme Bruxelles, Belgique
- Jean Baptiste Lascarrou, Médecine Intensive Réanimation CHU Nantes, France

### **Comité scientifique :**

- Dr Nadia Aissaoui Médecine Intensive Réanimation HEGP Paris, France
- Dr Romain Courcelle Unité de Soins Intensifs CH Jolimont La Louvière, Belgique
- Dr Stephan Ehrmann Médecine Intensive Réanimation Tours, France
- Dr Stephane Gaudry, Médecine Intensive Réanimation Avicennes, France
- Dr Nicolas Serck, Unité de Soins Intensifs CH St Pierre Ottignes, Belgique

## Abréviations

BPC	Bonnes pratiques cliniques
DAD	Dommmage Alvéolaire Diffus
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

## Contenu

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>I. ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIF DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>4</b>
A. ETAT DE LA QUESTION .....	4
B. OBJECTIF DE L'ETUDE .....	5
<b>II. POPULATION CONCERNEE .....</b>	<b>6</b>
A. CRITERES D'INCLUSION.....	6
B. CRITERES DE NON INCLUSION .....	6
<b>III. METHODE D'OBSERVATION OU D'INVESTIGATION RETENUE .....</b>	<b>6</b>
A. CHOIX DU SCHEMA EXPERIMENTAL .....	6
B. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	6
C. CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	7
D. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES : .....	7
E. DONNEES RECUEILLIES .....	7
<b>IV. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES – JUSTIFICATION DU RECOURS A CELLES-CI .....</b>	<b>7</b>
A. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES .....	7
B. JUSTIFICATION DU RECOURS AUX DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES.....	8
<b>V. MODE DE CIRCULATION DES DONNEES.....</b>	<b>8</b>
<b>VI. DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>8</b>
A. DUREE.....	8
B. MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE .....	8
<b>VII. METHODES D'ANALYSES DES DONNEES .....</b>	<b>9</b>
A. GENERALITES.....	9
<b>VIII. JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJETS OU ANALYSE DE PUISSANCE .....</b>	<b>9</b>
<b>IX. REGLES DE PUBLICATIONS ET DE COMMUNICATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>X. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>10</b>

## I. Etat de la question et objectif de la recherche

### A. Etat de la question

L'épidémie de Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, s'est disséminée dans le monde entier occasionnant la première pandémie depuis la pandémie de grippe espagnole au début du XXème siècle.

Approximativement 5% des patients développent une insuffisance respiratoire aiguë sévère nécessitant une hospitalisation en réanimation et la mise sous ventilation mécanique invasive (1).

La Covid-19 semble être une maladie très homogène selon les rapports multiples des premiers pays touchés par la pandémie. Elle touche principalement les personnes > 50 ans, masculines avec comorbidités cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle, surpoids, insuffisance cardiaque), respiratoires ou néoplasiques. Elle se caractérise par une hypoxémie sévère, une atteinte en verre dépoli radiologique, une aggravation au cours des 7-10 premiers jours. Si beaucoup d'inconnues persistent naturellement, il apparaît clairement qu'il existe une grande homogénéité de la présentation, inconnue jusqu'alors dans les pathologies aiguës amenant en réanimation (2).

Malgré les recommandations d'experts mises en place rapidement, les prises en charges ne reposent pas sur des niveaux de preuve élevés. Les traitements appliqués sont variables d'un pays à l'autre, d'un centre à l'autre et même d'un patient à l'autre.

On peut définir 3 grands axes dans la prise en charge des patients :

1. Traitement anti-viral : candidats efficaces *in vitro* principalement le Remdesivir, le Lopinavir/ritonavir, l'Hydroxychloroquine, l'Oseltamivir, l'Interféron,
2. Immunomodulation : la Covid19 s'accompagne d'une intense inflammation qui amène la question de l'origine de la pathogénicité. Est-elle liée au virus ou à la réponse immune anti-virale ? Dans l'hypothèse que c'est la réponse immune exacerbée qui serait la cause de l'inflammation pulmonaire, certains proposent une corticothérapie d'emblée comme récemment suggérée pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) non Covid19 (3) ou retardée vers J7-J10 (recommandations chinoises) mais l'OMS se prononce contre, d'autres pistes sont à l'étude : inhibition de l'IL-6, de l'IL-1 voir hémo-adsorption,
3. Support ventilatoire : la COVID-19 grave entraîne un SDRA selon la définition de Berlin, cependant de nombreuses atypies questionnent l'application des mesures habituelles de prise en charge des SDRA. La compliance est très élevée voire normale, l'atteinte scannographique ne plaide pas pour une atteinte de type Dommage Alvéolaire Diffus (DAD). Ainsi, le recours à la ventilation non invasive est controversé (déconseillée en France, utilisée largement en Italie), le bénéfice de la paralysie est incertain.

En application avec les règles déontologiques, chaque service de réanimation essaie de prodiguer le meilleur soin aux patients qu'il a en charge mais l'absence de données scientifiques solides et les convictions de chacun, amènent à des disparités importantes de prise en charge.

**B. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de l'étude est de constituer un registre observationnel rétrospectif de patients souffrant de Covid-19 et admis en réanimation pour détresse respiratoire en collectant les stratégies utilisées afin de pouvoir détecter un éventuel signal de grande efficacité ou d'effet délétère et de transmettre le plus rapidement possible ces résultats à la communauté médicale.

Nous faisons l'hypothèse que compte tenu de la grande homogénéité des patients les biais seront limités et assez facilement ajustés, permettant d'envisager les différences de pratique entre les centres comme une pseudo-randomisation

Afin de répondre aux objectifs de résultats rapides, le nombre de variables recueillies est extrêmement limité.

## II. Population concernée

Cette étude portera sur des patients présents dans des services de réanimation/unité de soins intensifs/unité de surveillance continue participant à l'étude.

### A. Critères d'inclusion

- Patients âgé de plus de 18 ans,
- SDRA modéré à sévère selon la définition de Berlin (4) (les patients avec  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg et PEP + 5 cmH<sub>2</sub>O en ventilation invasive)  
PCR SARS-CoV2 positive,
- Patient ou proche ayant reçu une information et ne s'opposant pas à leur participation à l'étude ou à défaut absence d'information nécessaire en accord avec la législation du pays,

### B. Critères de non inclusion

- Arrêt cardiaque avant admission en réanimation,
- ECMO dans les 24 premières heures,
- Bronchite chronique post-tabagique (BPCO) de stade Gold 3 ou 4, insuffisance Respiratoire chronique sous oxygène à domicile

## III. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Etude multicentrique, observationnelle, analytique.

### A. Choix du schéma expérimental

Le choix de réaliser une étude observationnelle multicentrique est guidé par l'urgence d'obtenir des réponses à certaines questions même si le niveau de preuve sera imparfait et demandera d'être confirmé par les essais randomisés contrôlés en cours de préparation.

### B. Déroulement de l'étude

Dans chaque centre participant au projet, l'étude aura lieu pendant l'épidémie de Covid19.

Tous les patients hospitalisés dans les réanimations des centres participant seront screenés et tous seront inclus s'ils remplissent les critères d'inclusion et ne présentent pas de critère d'exclusion. Le jour d'inclusion correspond au J14 du jour de l'intubation lui même appelé J0

L'étude aura lieu au sein de services de réanimation/USC/USI francophones répartis dans différents pays (France, Belgique, Suisse, Canada).

**C. Critères de jugement principal**

A J14 : mode ventilatoire: Volume contrôlé ou ECMO, VS-AI tolérée depuis 24h, Extubation

**D. Critères d'évaluation secondaires :**

A J14 : décès, patient extubé, recours à l'ECMO, compliance mesurée, surinfection pulmonaire

A J28 : nombre de jours vivant sans ventilation à J28, proportion de patients extubés, proportion de décès, surinfection pulmonaire documentée, atteinte rénale (créatinine maximale, épuration extra-rénale), dysfonction cardiaque nécessitant la mise sous inotropes.

**E. Données recueillies**

Les données seront recueillies dans un CRF électronique compatible avec les recommandations RGPD/GDPR (Castor EDC : site internet possédant des serveurs au sein de l'Union Européenne et disposant des certifications nécessaires à la gestion des données, au contrôle de cohérence des données ainsi qu'autres activités nécessaires: 21 CFR Part 11, ICH E6 GCP, GDPR, and HIPAA. ISO27001 and ISO9001).

Les données suivantes seront systématiquement notées dans le CRF électronique.

Le patient sera identifié dans le CRF par un n° d'ordre (numéro de centre + ordre d'inclusion dans le centre).

Toutes ces données sont recueillies de façon routinière dans les services de réanimation pour la prise en charge de ce type de patients. Elles sont volontairement réduites au minimum. Les données recueillies sont figurées en annexe.

#### **IV. Origine et nature des données nominatives recueillies – Justification du recours à celles-ci**

**A. Origine et nature des données nominatives recueillies**

Dans chaque service sera tenu un fichier des patients inclus sur laquelle l'investigateur indiquera la correspondance entre le numéro d'inclusion et l'identité du patient (nom, prénom, date d'inclusion). Cette feuille restera dans le centre investigateur. Seuls l'investigateur du site y aura accès sur site. Cette feuille sera conservée 15 ans comme exigé par les bonnes pratiques cliniques (BPC).

**B. Justification du recours aux données nominatives recueillies**

La liste des correspondances entre le numéro d'inclusion et l'identité du patient permettra à l'investigateur de conserver la liste des patients inclus dans son centre avec le numéro d'inclusion qui leur aura été attribué afin de corriger éventuellement les données recueillies lors du contrôle de cohérence de données.

**V. Mode de circulation des données**

Toutes les données nécessaires à l'étude seront reportées dans le cahier d'observation électronique (accès sécurisé avec nom d'utilisateur et mot de passe) par l'investigateur ou un technicien d'étude clinique (TEC). Puis elles seront contrôlées par le data manager qui émettra le cas échéant des demandes de correction.

Les analyses statistiques seront réalisées tous les 50 patients jusqu'au 200<sup>e</sup> patient puis /100 patients.

**VI. Durée et modalités d'organisation de la recherche**

**A. Durée**

Les inclusions auront lieu le temps de l'épidémie de Covid19.

**B. Modalités d'organisation de la recherche**

La participation pour un sujet dans l'étude correspond à la date de réalisation de l'étude Le suivi s'interrompra à la sortie du patient de réanimation ou 28 jours après son inclusion si le patient est toujours en réanimation à cette date. La durée totale de l'étude prévue est de 6 mois.



## VII. Méthodes d'analyses des données

### A. Généralités

L'analyse statistique sera conduite à l'Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles.

L'analyse statistique sera réalisée selon un plan d'analyse préétabli en accord avec les recommandations (5). Elle se fera sur le critère de jugement principal tous les 50 patients inclus jusqu'au 200<sup>e</sup> puis tous les 100 patients.

Comparaison du nombre de jours en vie sans ventilation selon les différents traitements reçus (test univarié paramétrique). Recherche d'interaction entre les différents traitements. Une analyse multivariée par régression linéaire sera réalisée après normalisation du critère de jugement principal à partir du 100<sup>e</sup> patient. Si la normalisation du critère de jugement principal s'avère impossible, la variable sera dichotomisée : i) de préférence sur la médiane, ii) si plus de la moitié des patients présente 0 jour en vie sans ventilation sur le fait d'avoir au moins un jour en vie sans ventilation. Dans ce cas l'analyse par régression logistique sera conduite lorsque le nombre d'évènements permettra un ajustement d'au moins 5 variables (N=50).

Une analyse ajustée sera réalisée sur l'âge et le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> après intubation.

Description des chiffres bruts des critères secondaires sans analyses statistique compte tenu du risque de première espèce face à des comparaisons répétées.

## VIII. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

L'objectif principal de comparer de façon non randomisés différents traitements actuellement administrés aux patients atteints de CoviD-19. Ainsi, afin de disposer d'informations représentatives dans le monde francophone, la participation d'un nombre aussi important que possible de services de réanimation est souhaitable. Un effectif de plus de 1000 patients permettra de pouvoir répondre aux objectifs secondaires de l'étude et de conduire des analyses en sous-groupes.

## IX. Règles de publications et de communications

Compte tenu de l'urgence sanitaire, les résultats seront diffusés à la communauté médicale dès leur disponibilité accompagnés d'un message rappelant les limites méthodologiques de l'étude. Les canaux de publications seront les sociétés savantes de réanimation française et belge ainsi que l'association intensive.org. Tout investigateur aura accès à la database sans possibilité de la modifier. Le comité scientifique sera seul responsable de la communication des résultats. A la fin du recueil des données, un article résumant les résultats obtenus sera écrit et soumis à une revue en libre accès (cibles PLOS med, PLOSone, Critical Care, Ann Intensive Care). Les investigateurs coordonnateurs de l'étude seront premier et dernier auteur, les autres investigateurs (1 par centre) seront rangés par ordre alphabétique

## X. Bibliographie

1. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
3. Villar Js, Ferrando C, MartÃ-nez D, AmbrÃ³s A, MuÃ±oz Ts, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020/03/25;8(3):267-76.
4. The ADTF. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*.307(23):2526-33.
5. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, GÃtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007 2020/03/25;370(9596):1453-7.