**CoPreDex**

« Comparaison de la Prednisolone et de la Dexaméthasone sur la mortalité à J28 chez des patients sous oxygénothérapie, atteints de la CoViD-19 : étude multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert »

**Recherche Interventionnelle impliquant la personne humaine, qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (Jardé 1)**

Code Projet : CHRD1520 – N° EUDRACT : 2020-005883-78

**PROTOCOLE**

Version no 1-2 du 19/01/2021

|  |  |
| --- | --- |
| **Promoteur :** | **Centre Hospitalier René-Dubos** |
| 6 avenue de l’Ile de France CS 90079 |
| 95303 CERGY-PONTOISE Cedex |
|  |  |
| **Investigateur coordonnateur :** | **Dr Edouard DEVAUD** |
| Fédération de médecine interne  Service de Pathologies Infectieuses et Tropicales |
| Centre Hospitalier René-Dubos |
| 6 avenue de l’Ile de France CS 90079 |
|  | 95303 CERGY PONTOISE Cedex |
|  | Tél. 01.30.75.49.74 |
|  | Email : edouard.devaud@ght-novo.fr |
|  |  |
| **Suivi et monitoring** | **Unité de Soutien à la Recherche Clinique du CH de Pontoise** |
| Responsable : Maryline DELATTRE |
| Tel : 01.30.75.41.31 / Email : [maryline.delattre@ght-novo.fr](mailto:maryline.delattre@ght-novo.fr) |
| Chef de projet : Véronique DA COSTA |
| Tel : 01.30.75.50.69 / Email : veronique.dacosta@ght-novo.fr |
|  |  |
| **Analyses statistiques** | **Dr Philippe MICHEL** |
|  | **Centre Hospitalier René-Dubos** |
|  | Tel : 01.30.75.45.57 / Email : philippe.michel@ght-novo.fr |
|  |  |
| **Pharmacovigilance:** | Dr Sophie HOUDAS |
| Service de Recherche Clinique  Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild,  29 rue Manin, 75019 Paris  Tél: 01 48 03 65 56 (poste : 80 67) - Fax : 01 48 03 64 30  Email : shoudas@for.paris |

**PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE**

« Comparaison de la Prednisolone et de la Dexaméthasone sur la mortalité à J28 chez des patients sous oxygénothérapie, atteints de la CoViD-19 : étude multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert »

Version no 1-2 du 19/01/2021

La recherche sera conduite conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

|  |  |
| --- | --- |
| **Investigateur Coordonnateur :** | |
| **Dr Edouard DEVAUD** | Date : .......... / .......... / 20.......... |
| Service de médecine interne | Signature |
| Centre Hospitalier René-Dubos  6 avenue de l’Ile de France CS 90079  95303 CERGY PONTOISE Cedex |
|  |  |
| **Promoteur de l’étude :** | |
| **Alexandre AUBERT** | Date : .......... / .......... / 20.......... |
| **Directeur Général**  Centre Hospitalier René-Dubos  6 avenue de l’Ile de France CS 90079  95303 CERGY - PONTOISE Cedex | Signature |
|  |  |
| **Investigateur Principal :** | |
| Nom – Prénom :  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Date : .......... / .......... / 20..........  Signature : |

**RESUME DU PROTOCOLE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Promoteur** | **Centre Hospitalier René-Dubos** |
| **Titre** | Comparaison de la Prednisolone et de la Dexaméthasone sur la mortalité à J28 chez des patients sous oxygénothérapie, atteints de la CoViD-19 : étude multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert |
| **Titre abrégé** | **CoPreDex** |
| **Investigateur coordonnateur** | **Dr Edouard DEVAUD** |
| **Objectif principal** | Evaluation de la mortalité à J28 |
| **Objectifs secondaires** | * Comparaison du devenir des patients dans les deux groupes * Evolution des symptômes respiratoires dans les deux groupes * Description de la satisfaction des patients à J12 vis-à-vis de la prise du traitement * Comparaison de l’évolution de la qualité de vie entre J1 et J28 entre les groupes de randomisation * Comparaison des évènements et effets indésirables survenues entre J1 et J28 entres les groupes de randomisation |
| **Critère d’évaluation principal** | Statut vital à J28 dans le groupe Dexamethasone vs le groupe Prednisolone |
| **Critères d’évaluations secondaires** | * Comparaison entre les groupes Dexamethasone et Prednisolone :   + Nombre de jours d’oxygénothérapie   + Nombre de patients requérant une augmentation de l’oxygénothérapie (recours à l’oxygénothérapie à haut débit, CPAP/BIPAP, ventilation mécanique, ECMO)   + Nombre de jours d’hospitalisation (hospitalisations pour les personnes en ambulatoires, nombre de jours d’hospitalisation)   + Nombre de transfert en réanimation/soin intensif   + Nombre de patients ayant une atteinte organique autres que le poumon (évaluation de la gravité selon le CTCAE)   + Nombre d’infections liées à un agent pathogène autre que SARS-Cov-2 (évaluation de la gravité selon le CTCAE)   + Fréquences des complications liées à la corticothérapie (diabète, psychose aigue, ou autres effets indésirables considérés comme liés à la corticothérapie par l’investigateur * Les symptômes respiratoires seront définis par la mesure de la saturation en oxygène associée au débit d’oxygène et la fréquence respiratoire 1fois/jour pendant 14 jours puis 3 fois par semaine jusqu’à J28 * Mesure de la satisfaction des patients à J12 par un questionnaire de type Likert (Annexe 2) * Mesure de l’évolution de la qualité de vie avec l’auto-questionnaire EQ5D (Annexe 3) * Proportion d’évènements et d’effets indésirables pendant les 28 jours |
| **Méthodologie** | Etude prospective, multicentrique, randomisée de non-infériorité |
| **Critères d’inclusion** | * Patient âgé de plus de 18 ans * Ayant une pneumopathie à SARS-CoV-2 documentée par RT-PCR naso-pharyngée ou sur LBA ou une description documentée de symptômes cliniques étayée par une tomodensitométrie. * Oxygénorequérants avec une SpO2 sous supplémentation d’O2 ≥ 94 % ou ≥ 90% pour les patients ayant une comorbidité respiratoire * Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer * Informé et ayant signé un consentement * Bénéficiaire d’un régime de sécurité sociale (ou ayant droit) |
| **Critères de non-inclusion** | * Patient présentant une contre-indication à la prise de corticoïdes (allergie …) * Ayant des corticoïdes en traitement de fond (≥10 mg équivalent) * Oxygénorequérants > 6L/min * Patient immunodéprimé (SIDA, transplantés de moelle ou d’organe solide …) * Ayant reçu une dose de corticoïde dans les 3 jours pour la CoViD-19 * Antécédent connu d’hypersensibilité à la Prednisolone ou à la Dexaméthasone ; ou au lactose/galactose (car excipients à effet notoire) * Autre virose en évolution (hépatites, herpes, varicelle, zona) * Etat psychotique encore non contrôlé par un traitement * Femme enceinte ou allaitant * Patient sous tutelle/ curatelle * Patient présentant une contre-indication à la prise de corticoïdes (allergie …) |
| **Calendrier de la recherche** | Durée des inclusions : 6 mois  Durée de suivi/patient : 28 jours  Durée de l’étude : 7 mois |
| **Nombre de centres** | 6 |
| **Nombre de sujets prévus** | 220 patients soit 110 par bras |
| **Procédures/Actes pour la Recherche** | J1 – Visite d’inclusion : Inclusion, information, obtention du consentement et Randomisation (Deux groupes : Groupe Dexaméthasone et Groupe Prednisolone), remplissage d’un questionnaire de qualité de vie (EQ5D)  J1 à J10 : Prise du traitement (Dexaméthasone (6 mg/j) ou Prednisolone (60mg/j soit 40 mg le matin et 20mg le soir))  J12 : Visite 1 – Examen clinique, Examen de biologie médicale, constantes et paramètres respiratoires, remplissage d’un questionnaire de satisfaction  J28 : Visite de fin d’étude – Examen clinique, Examen de biologie médicale, constantes et paramètres respiratoires, remplissage d’un questionnaire de qualité de vie (EQ5D) |

Table des matières

[1 Justification de la recherche 8](#_Toc58511906)

[1.1. Etat actuel des connaissances 8](#_Toc58511907)

[1.2. Originalité et caractère innovant 8](#_Toc58511908)

[1.3. Justification de la recherche et hypothèse 8](#_Toc58511909)

[1.4. Description des bénéfices attendus pour les patients et pour la santé publique 9](#_Toc58511910)

[1.5. Respect du protocole, de la réglementation et la législation en vigueur 9](#_Toc58511911)

[2. Objectifs 10](#_Toc58511912)

[2.1. Objectif principal 10](#_Toc58511913)

[2.2. Objectifs secondaires 10](#_Toc58511914)

[3. CRITERES D’EVALUATION 10](#_Toc58511915)

[3.1. Critère d’évaluation principal 10](#_Toc58511916)

[3.2. Critères d’évaluation secondaires 10](#_Toc58511917)

[4. PLAN EXPERIMENTAL 10](#_Toc58511918)

[4.1. Type d’étude 10](#_Toc58511919)

[4.2. Description des procédures pour limiter les biais – Randomisation 11](#_Toc58511920)

[4.3. Calendrier de la recherche 11](#_Toc58511921)

[4.4. Schéma de la recherche 12](#_Toc58511922)

[4.5. Règles d’arrêt 12](#_Toc58511923)

[5. POPULATION 14](#_Toc58511924)

[5.1. Critères d’inclusion 14](#_Toc58511925)

[5.2. Critères de non inclusion 14](#_Toc58511926)

[6. Déroulement des visites 15](#_Toc58511927)

[6.1.1. Sélection et inclusion des patients 15](#_Toc58511928)

[6.1.2. Randomisation 15](#_Toc58511929)

[6.1.3. Le jour de la visite d’inclusion (J1) 16](#_Toc58511930)

[6.1.4. Pendant l’hospitalisation ou à domicile 16](#_Toc58511931)

[6.1.5. Visite 1 – J12](#_Toc58511932) [(+/- 2 jours)](#_Toc58511932) [17](#_Toc58511932)

[6.1.6. Visite 2 – J28 17](#_Toc58511933)

[7. Traitements 18](#_Toc58511934)

[7.1. Description du médicament : 18](#_Toc58511935)

[7.1.1. Dexaméthasone (DCI) 18](#_Toc58511936)

[7.1.2. Prednisolone (DCI) 18](#_Toc58511937)

[7.2. Modalités d’administration : 18](#_Toc58511938)

[7.3. Circuit du médicament 18](#_Toc58511939)

[7.4. Traitements associés autorisés, non autorisés et de secours pendant le déroulement de la recherche 19](#_Toc58511940)

[8. SECURITE 20](#_Toc58511941)

[8.1. Définitions 20](#_Toc58511942)

[8.2. Recueil des évènements indésirables par l’investigateur 22](#_Toc58511943)

[8.3. Notification des EIG par l’investigateur 22](#_Toc58511944)

[8.4. Déclaration des effets indésirables graves (SUSAR) par le promoteur 23](#_Toc58511945)

[8.5. Fait nouveau et mesures urgentes de sécurité 23](#_Toc58511946)

[8.6. Rapport annuel de sécurité 24](#_Toc58511947)

[8.7. Comité de surveillance indépendant 24](#_Toc58511948)

[9. aspects statistiques 24](#_Toc58511949)

[9.1. Description des méthodes statistiques prévues y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues 24](#_Toc58511950)

[9.2. Justification statistique du nombre de sujets 25](#_Toc58511951)

[9.3. Méthode de prise en compte des données manquantes ou non valides 25](#_Toc58511952)

[9.4. Sujets pris en compte dans l’analyse statistique 25](#_Toc58511953)

[10. gestion des donnees 26](#_Toc58511954)

[10.1. Données considérées comme données source 26](#_Toc58511955)

[10.2. Données recueillies 26](#_Toc58511956)

[10.3. Modalités de recueil des données 26](#_Toc58511957)

[10.4. Circuit des données 26](#_Toc58511958)

[10.5. Droits d’accès aux données et documents sources 27](#_Toc58511959)

[10.6. Conservation des documents et des données 27](#_Toc58511960)

[11. contrôle ET ASSURANCE DE LA QUALITE 27](#_Toc58511961)

[11.1. Qualification des intervenants 27](#_Toc58511962)

[11.2. Assurance de la Qualité 27](#_Toc58511963)

[11.3. Contrôle qualité 27](#_Toc58511964)

[12. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX 28](#_Toc58511965)

[12.1. Modalités d’information et accord des patients 28](#_Toc58511966)

[12.2. Avis du Comité de Protection des Personnes 28](#_Toc58511967)

[12.3. Autorité compétente (ANSM) 28](#_Toc58511968)

[12.4. Traitement des données à caractère personnel – Déclaration CNIL 29](#_Toc58511969)

[12.5. Responsabilités du promoteur 29](#_Toc58511970)

[12.6. Rapport final de la recherche 29](#_Toc58511971)

[12.7. Assurance 29](#_Toc58511972)

[13. règles relatives à la publication 30](#_Toc58511973)

[14. Références de la littérature 30](#_Toc58511974)

[15. ANNEXES 31](#_Toc58511975)

[15.1. Liste des Investigateurs (Annexe 1) 31](#_Toc58511976)

[15.2. Questionnaire de satisfaction (Annexe 2) 31](#_Toc58511977)

[15.3. Questionnaire de Qualité de vie - EQ5D (Annexe 3) 32](#_Toc58511978)

# Justification de la recherche

## Etat actuel des connaissances

Nous faisons face depuis plusieurs mois à une pandémie du virus Sars-CoV-2 ayant entraîné de nombreuses recherches afin d’identifier des traitements permettant de limiter l’aggravation de la maladie.

A ce stade de l’évolution de la pandémie, le bénéfice d’une corticothérapie introduite à la phase transitionnelle d’une forme sévère de CoViD-19 a été objectivé, notamment par l’étude RECOVERY, qui fait état d’une réduction de 30% de la mortalité à 28 jours chez les patients ventilés et de 20% à 28 jours chez les patients oxygéno requérants (1). Il n’est pas établi de différence significative sur les bénéfices de cette corticothérapie entre l’administration orale ou parentérale, mais les résultats de cette étude ne sont établis que pour la Déxaméthasone (9α fluoro -16α methylprednisolone), dont les caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les effets anti inflammatoires lui sont propres (2).

## Originalité et caractère innovant

L’impact de la pandémie sur les établissements de santé demeure un problème majeur, et les connaissances acquises lors de la première vague épidémique en France doivent à la différence de cette période conduire vers une prise en charge ambulatoire maximaliste, en coopération avec la médecine de ville. La dexaméthasone à ce jour, dans sa forme orale demeure une ressource peu adaptée au traitement ambulatoire puisque disponible sous forme de comprimés dosés à 0,5mg et donc nécessitant une prise de 12 comprimés quotidiens d’une spécialité qui n’est par ailleurs pas systématiquement disponible en ville. Dans cet esprit la ressource thérapeutique, notamment pour les stéroïdes, doit être étendue aux spécialités couramment utilisées en ville.

## Justification de la recherche et hypothèse

Dans le contexte des formes critiques avec syndrome de détresse respiratoire de l’adulte, une méta-analyse confirme le bénéfice des corticostéroïdes dans la prise en charge thérapeutique, le rapportant comme un effet de classe, et à des doses relativement modérées (3). Le tableau d’équivalence des corticostéroïdes (4) établi des rapports d’intensité des effets thérapeutiques recherchés entre les différentes molécules, mais demeure à ce stade très théorique. Dans ces conditions, il nous est apparu nécessaire d’établir la non-infériorité de la Prednisolone, métabolite actif après action de la 11βHSD1 sur la prednisone, par rapport au standard Déxaméthasone, dans la prise en charge des formes sévères de CoViD-19 depuis la phase transitionnelle et le début de la phase inflammatoire, mais dont la facilité d’utilisation orale demeure moins évidente et ne facilite pas la prise en charge en ambulatoire.

Le tableau d’équivalence des effets thérapeutiques, notamment anti inflammatoires des corticostéroïdes permet d’obtenir une dose équivalente théorique de 36mg à celle qui est recommandé pour la Déxaméthasone (à savoir 6mg/j pendant 10 jours). Toutefois, il existe des différences notables en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique entre ces deux molécules, qui conduisent à proposer des doses et répartitions nycthémérales différentes pour la Prednisolone. En effet, sur le plan pharmacocinétique, avec des demi-vies respectives des effets biologiques attendus de 36 à 54h pour la Déxaméthasone et de 12 à 36h pour la Prednisolone, il paraît licite d’adapter le schéma thérapeutique de la Prednisolone pour le rendre théoriquement superposable au schéma utilisé de la Dexaméthasone. Par ailleurs, il est acquis qu’une prise matinale unique est vraisemblablement moins frénatrice et limite les effets indésirables sur le sommeil, mais en revanche, dans ces conditions, la durée d’action n’est pas toujours suffisante, et justifie dans ce cas une administration en deux prises dans les situations très inflammatoires (5). Sur le plan pharmacodynamique, il est important de noter que les liaisons protéïques de la prednisolone à l’albumine, mais notamment aussi à la transcortine qui en revanche n’a pas de liaison avec la Dexaméthasone (6), influent de façon significative sur la concentration sérique maximale de prednisolone, et de façon inversement proportionnelle à la dose administrée(7). Compte tenu de l’ensemble de ces considérations et du caractère hyper inflammatoire de la phase transitionnelle et du début de la phase inflammatoire des formes sévères de CoViD-19, il nous apparaît licite de proposer une majoration de la dose de prednisolone autour de 30% et une administration du traitement en deux prises. Nous faisons dans ces conditions l’hypothèse d’une équivalence différente de l’équivalence théorique admise et qui doit bénéficier d’un étayage clinique tant en terme d’efficacité clinique (avec un objectif principal de succès équivalent à la Dexaméthasone) sans majoration des effets indésirables.

## Description des bénéfices attendus pour les patients et pour la santé publique

La démonstration d’une non-infériorité du schéma thérapeutique utilisant la Prednisolone contribuera à affirmer l’équivalence des différents stéroïdes dans la prise en charge des formes inflammatoires de CoViD-19 et autorisera donc une prise en charge simplifiée en ville, comme dans les établissements de santé assurant une prise en chargé sécurisée de la pathologie en limitant donc l’impact épidémique sur le système hospitalier.

## Respect du protocole, de la réglementation et la législation en vigueur

Les investigateurs s’engagent à respecter et suivre le protocole de l’étude. Ils s’engagent également à respecter les textes réglementaires et législatifs en vigueur ; relatifs à la recherche clinique et plus précisément aux recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (Article L1121-1-1° du CSP).

# Objectifs

## Objectif principal

Evaluation de la mortalité à J28

## Objectifs secondaires

* Comparaison du devenir des patients dans les deux groupes
* Evolution des symptômes respiratoires dans les deux groupes
* Description de la satisfaction des patients à J12 vis-à-vis de la prise du traitement
* Comparaison de l’évolution de la qualité de vie entre J1 et J28 entre les groupes de randomisation
* Comparaison des évènements et des effets indésirables survenues entre J1 et J28 entres les groupes de randomisation

# CRITERES D’EVALUATION

## Critère d’évaluation principal

* Statut vital à J28 dans le groupe Dexaméthasone vs le groupe Prednisolone

## Critères d’évaluation secondaires

* Comparaison entre les groupes Dexamethasone et Prednisolone :
  + Nombre de jours d’oxygénothérapie
  + Nombre de patients requérant une augmentation de l’oxygénothérapie (recours à l’oxygénothérapie à haut débit, CPAP/BIPAP, ventilation mécanique, ECMO)
  + Nombre de jours d’hospitalisation (hospitalisations pour les personnes en ambulatoires, nombre de jours d’hospitalisation)
  + Nombre de transfert en réanimation/soin intensif
  + Nombre de patients ayant une atteinte organique autres que le poumon (évaluation de la gravité selon le CTCAE)
  + Nombre d’infections liées à un agent pathogène autre que SARS-Cov-2 (évaluation de la gravité selon le CTCAE)
  + Fréquences des complications liées à la corticothérapie (diabète, psychose aigue, ou autres effets indésirables considérés comme liés à la corticothérapie par l’investigateur
* Les symptômes respiratoires seront définis par la mesure de la saturation en oxygène associée au débit d’oxygène et la fréquence respiratoire 1fois/jour pendant 14 jours puis 3 fois par semaine jusqu’à J28
* Mesure de la satisfaction des patients à J12 par un questionnaire de type Likert (Annexe 2)
* Mesure de l’évolution de la qualité de vie avec l’auto-questionnaire EQ5D (Annexe 3)
* Proportion d’évènements et d’effets indésirables pendant les 28 jours

# PLAN EXPERIMENTAL

## Type d’étude

Etude contrôlée, randomisée, en ouvert, prospective et multicentrique. Cette étude est qualifiée de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (Jardé 1).

## Description des procédures pour limiter les biais – Randomisation

Après vérification des critères d’inclusion et de non-inclusion, et après obtention du consentement, le traitement sera alloué à chaque patient par randomisation. La liste de randomisation sera générée par ordinateur de façon centralisée sous la responsabilité d’un statisticien indépendant.

Une randomisation (1:1) par bloc de taille aléatoire est prévue pour allouer les patients dans le groupe «Dexaméthasone» ou dans le groupe «Prednisolone».

L’attribution du bras de traitement sera indiquée après l’inclusion. L’inclusion d’un patient se fera par connexion à un module en ligne, accessible avec un mot de passe (individuel pour chaque investigateur).

## Calendrier de la recherche

La durée totale des inclusions est estimée à 6 mois. La durée de participation des patients sera de 28 jours La durée totale de l’étude est estimée à 7 mois.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | J1 | J1 à J10 | Visite 1  J12 (+/- 2 jours) | Visite 2  J28 |
| Validation des critères d'inclusion et de non-inclusion | X\* |  |  |  |
| Examen clinique | X\* |  | X\* | X\* |
| Information et consentement | X\* |  |  |  |
| Inclusion et randomisation | X\* |  |  |  |
| Prise du traitement  1ère prise dans les 24h suivant la randomisation | X\* | X\* |  |  |
| Examen de biologie médicale (prélèvement sanguin - NFS, Fibrinogène, CRP, D-Dimères, créatinémie, kaliémie et glycémie ) | X\* |  | X\* | X\* |
| Recueil des paramètres respiratoires  Tous les jours de J1à J14 puis trois fois par semaine de J15 à J28 (Fréquence respiratoire, saturation, débit 02) | X | X | X | X |
| EQ5D (Questionnaire de qualité de vie) | X\* |  |  | X\* |
| Satisfaction des patients *(Questionnaire LIKERT)* |  |  | X\* |  |
| Recueil des événements indésirables | X\* |  | X\* | X\* |

\*Spécifique à la recherche

## Schéma de la recherche

**Visite d’inclusion (J1)**

Patients éligibles à l’inclusion et ayant donné leur consentement

Randomisation

Traitement pendant 10 jours (de J1 à J10)

60 mg / jour

(40 mg matin et 20 mg soir)

Bras Prednisolone

Traitement pendant 10 jours (de J1 à J10)

6 mg/jour

Bras Dexaméthasone

**Visite 1 (J12)**

* Examen Clinique
* Examen de biologie médicale
* Satisfaction des patients

**Visite 2 (J28)**

* Examen Clinique
* Examen de biologie médicale
* EQ5D

## Règles d’arrêt

La date de fin d’étude pour un patient correspondra à la date de sa dernière visite de suivi prévu par le protocole soit J28.

Sortie prématurée d’étude :

* Retrait de consentement
* Décision de l’investigateur
* Perdus de vue
* Décès

Les patients peuvent interrompre leur participation à la recherche s’ils le désirent, à tout moment et quelle qu’en soit la raison. Les données déjà recueillies seront utilisées à moins que le patient ne s’y oppose.

L’arrêt de participation d’un patient pourra se faire également suite à la décision de l’investigateur, dans les cas suivants :

* Survenue d’un effet indésirable
* Non-respect des conditions de l'étude
* Toutes conditions médicales dont l’investigateur juge qu’elles peuvent avoir un impact sur la sécurité du sujet s’il continue l’étude

En cas d’arrêt de l’étude pour un patient, celui-ci continuera à bénéficier des soins habituels en lien avec sa pathologie.

L’investigateur devra notifier dans le dossier médical la date de retrait de consentement le cas échéant. Les données pourront être recueillies sur le CRF jusqu’à cette date.

Toute sortie prématurée d’étude fera l’objet d’une notification de la part de l’investigateur sur le cahier d’observation.

Pour les patients considérés comme perdus de vue, le cahier d’observation devra être rempli jusqu’à la dernière visite effectuée. L’investigateur fera tout son possible pour contacter les patients et pour connaître la raison de sortie d’essai et son état de santé.

Les patients sortis d’essai ne peuvent pas être inclus à nouveau dans l’étude.

Règles d’arrêt du traitement de la recherche :

La prise de corticoïdes que ce soit la Dexaméthasone ou le Prednisolone devra être arrêtée de manière définitive en cas d’inefficacité du traitement.

En cas d’arrêt de traitement, les patients seront pris en charge selon les pratiques habituelles du service.

Règles d’arrêt de la recherche :

L’étude pourra être arrêtée sur décision motivée du promoteur et/ou d’une instance réglementaire en vigueur.

Si les inclusions n’ont pas débuté dans les deux ans suivant l’obtention de l’autorisation de l’ANSM et de l’avis favorable du CPP, l’étude sera arrêtée.

L’étude pourra être également interrompue prématurément en cas de survenue d’événements indésirables nécessitant une revue du profil d'innocuité de l’intervention. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives à l’intervention, au vu desquels les objectifs de l'étude doivent être revus, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l’étude.

En cas d’arrêt prématuré de l’étude, l’information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l’ANSM et au CPP.

Les patients en cours d’étude continueront alors d’être pris en charge hors protocole dans le cadre de leurs suivis cliniques habituels.

Participation à une autre recherche simultanément ou à la fin de celle-ci

Le patient ne peut pas participer à un autre protocole de recherche portant sur des médicaments ou dispositifs médicaux pendant toute sa durée de participation à l’étude afin d’éviter toute interaction entre le médicament ou le dispositif médical et notre recherche.

# POPULATION

## Critères d’inclusion

* Patient âgé de plus de 18 ans
* Ayant une pneumopathie à SARS-CoV-2 documentée par RT-PCR naso-pharyngée ou sur LBA ou une description documentée de symptômes cliniques étayée par une tomodensitométrie.
* Oxygénorequérants avec une SpO2 sous supplémentation d’O2 ≥ 94 % ou ≥ 90% pour les patients ayant une comorbidité respiratoire
* Informé et ayant signé un consentement
* Bénéficiaire d’un régime de sécurité sociale (ou ayant droit)

## Critères de non inclusion

* Patient présentant une contre-indication à la prise de corticoïdes (allergie …)
* Ayant des corticoïdes en traitement de fond (≥10 mg équivalent)
* Oxygénorequérants > 6L/min
* Patient immunodéprimé (SIDA, transplantés de moelle ou d’organe solide …)
* Ayant reçu une dose de corticoïde dans les 3 jours pour la CoViD-19
* Antécédent connu d’hypersensibilité à la Prednisolone ou à la Dexaméthasone ; ou au lactose/galactose (car excipients à effet notoire)
* Autre virose en évolution (hépatites, herpes, varicelle, zona)
* Etat psychotique encore non contrôlé par un traitement
* Femme enceinte ou allaitant
* Patient sous tutelle/ curatelle

# Déroulement des visites

## Sélection et inclusion des patients

Les patients seront sélectionnés en ambulatoire ou en hospitalisation et se verront proposer de participer à l’étude CoPreDex, après validation des critères d’inclusion et de non-inclusion par l’investigateur. L’investigateur expliquera oralement les objectifs de l’étude, le déroulement et les contraintes, et il remettra au patient la notice d’information et de consentement. Le patient prendra le temps nécessaire pour réfléchir.

En cas d’accord, le consentement sera daté et signé par la personne acceptant de participer à la recherche et l’investigateur en 3 exemplaires : un exemplaire est remis à la personne, un exemplaire est conservé par l’investigateur et un exemplaire sera conservé par le promoteur.

## Randomisation

Après obtention du Consentement éclairé signé, l’inclusion sera réalisée par l’investigateur via l’eCRF et un code d’identification sera attribué au patient. Le code d’identification sera composé du numéro de centre (2 chiffres), du numéro de patient (3 chiffres) et des initiales (2 lettres):

|\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|

N° centre – N° patient – Initiales (N/P)

Le bras de randomisation (Dexaméthasone ou Prednisolone) sera alloué par le logiciel. L’investigateur complétera l’ordonnance spécifique à l’étude en fonction du bras de randomisation.

Selon le bras de randomisation, la prescription sera la suivante :

* Bras Dexaméthasone : 6mg/jour de Dexaméthasone (Dectancyl) pendant 10 jours soit de J1 à J10.
* Bras Prednisolone : 60mg/jour de Prednisolone (Solupred) soit 40mg matin et 20mg soir pendant 10 jours (de J1 à J10).

La participation du patient à l’étude sera notée dans son dossier médical hospitalier ainsi que le bras de randomisation.

## Le jour de la visite d’inclusion (J1)

Le jour de la randomisation, un examen clinique sera réalisé ainsi qu’un prélèvement sanguin (NFS, Fibrinogène, CRP, D-Dimères,créatinémie, kaliémie et glycémie).

Le patient devra répondre à un questionnaire de qualité de vie, l’EQ5D.

* Si le patient n’est pas hospitalisé, l’ordonnance lui sera remis pour lui permettre de récupérer les boîtes de traitements nécessaires pour les 10 jours de traitement à la pharmacie à usage intérieur (PUI). Un carnet patient lui sera remis pour faire la traçabilité des traitements ainsi qu’un carnet infirmière pour recueillir les paramètres respiratoires et la température à domicile. Une notice d’information sur l’étude à destination de l’IDE du domicile sera également remise au patient.

Les paramètres respiratoires seront recueillis dans le carnet infirmière jusqu’à J28.Tous les jours de J1à J14 puis trois fois par semaine de J15 à J28.

La visite 1 (J12) et la visite 2 (J28) devront être programmées avant la sortie du patient.

La 1ère prise de traitement devra avoir lieu dans les 24 h suivant la randomisation.

Programme de retour à domicile

## Pendant l’hospitalisation ou à domicile

Pour les patients hospitalisés, la température et les paramètres respiratoires recueillis dans le cadre du suivi habituel du patient (Fréquence respiratoire, saturation, débit 02) seront retranscrits sur l’eCRF ainsi que la prise de traitements.

Pour les patients à domicile, ces paramètres seront recueillis dans le carnet infirmière jusqu’à J28.Tous les jours de J1à J14 puis trois fois par semaine de J15 à J28 et le patient devra renseigner la prise de traitements dans le carnet patient chaque jour.

En cas d’aggravation de la maladie, les patients seront hospitalisés.

Les évènements indésirables seront recherchés durant toute l’hospitalisation et seront retranscrit sur l’eCRF.

**A la sortie d’hospitalisation**, un carnet infirmière avec une note d’information pour l’IDE ainsi qu’un carnet patient seront remis au patient si celui-ci sort avant J11 ainsi que son traitement. La visite 1 (J12) et la visite 2 (J28) devront être programmées avant la sortie du patient.

Si le patient sort à J11 ou après, seul un carnet infirmière avec une note d’information sur l’étude pour l’IDE du domicile lui sera remis. La visite V1 (J12) devra être réalisée avant la sortie du patient et la visite 2 (J28) devra être programmée.

## Visite 1 – J12 (+/- 2 jours)

La visite 1 aura lieu 12 jours après l’inclusion, que le patient soit sortie d’hospitalisation ou encore hospitalisé. Cette visite aura lieu sur le site investigateur et le patient rencontrera le médecin qui réalisera un examen clinique.

Lors de cette visite, un examen clinique sera réalisé ainsi qu’un prélèvement sanguin (NFS, Fibrinogène, CRP, D-Dimères, créatinémie, kaliémie et glycémie). Les éventuels évènements indésirables seront colligés dans l’eCRF ainsi que les paramètres respiratoires recueillies.

Le patient remettra son carnet patient, le cas échéant, et il devra compléter un questionnaire de satisfaction vis-à-vis de la prise de traitement.

## Visite 2 – J28

La dernière visite de l’étude sera réalisée 28 jours après l’inclusion du patient dans l’étude.

Lors cette visite, le patient rencontrera le médecin qui réalisera un examen clinique ainsi qu’un prélèvement sanguin (NFS, Fibrinogène, CRP, D-Dimères, créatinémie, kaliémie et glycémie). Les évènements indésirables seront colligés dans l’eCRF ainsi que les paramètres respiratoires recueillies.

Le patient remettra son carnet infirmière et devra répondre au questionnaire de qualité de vie (EQ5D).

# Traitements

## Description du médicament :

## Dexaméthasone (DCI)

Le Dectancyl se présente sous forme de comprimés de 0,5mg. Chaque boîte contient 30 comprimés. La conservation du traitement se fera à une température inférieure à 25°C.

## Prednisolone (DCI)

Le Solupred se présente sous forme de comprimés orodispersibles de 20mg. Chaque boîte contient 20 comprimés ou 50 en fonction du conditionnement. Il n’y a pas de précautions particulières de conservation, par conséquent ils seront conservés à température ambiante.

## Modalités d’administration :

Le traitement alloué sera administré pendant 10 jours de J1 à J10 par voie orale.

Groupe Dexaméthasone : 6mg/jour de Dexaméthasone (Dectancyl 0,5mg) soit 12 comprimés à prendre en une fois le matin.

Groupe Prednisolone : 60mg/jour de Prednisolone (Solupred 20mg) soit 2 comprimés orodispersibles le matin (40mg) et 1 comprimé le soir (20mg).

## Circuit du médicament

Les produits utilisés (Dexaméthasone et Prednisolone) dans le cadre de cette étude sont des produits disponibles dans les PUI (boîtes commerciales). Il n’y aura pas d’approvisionnement de traitement spécifique dans le cadre de l’étude, les boîtes de traitement seront prises sur le stock des centres.

Conditionnement et étiquetage

La pharmacie à usage intérieur délivrera le traitement à l’étude au patient ou au service selon les bonnes pratiques. Les boîtes commerciales de traitements à disposition dans les pharmacies ne seront pas ré-étiqueté car ils seront utilisés dans le cadre de leur AMM.

Suivi des dispensations

Le suivi des dispensations sera tracé sous la responsabilité du pharmacien essai clinique selon les bonnes pratiques de pharmacie. La traçabilité de la dispensation sera réalisée sur une fiche de dispensation spécifique de la recherche au sein de chaque PUI, en complément de la traçabilité habituelle.

La dispensation du traitement se fera en une fois, soit 4 boîtes de Dectancyl pour les patients du groupe Dexaméthasone et 2 boîtes de 20 comprimés ou 1 boîte de 50 comprimés de Solupred pour les patients du groupe Prednisolone.

Dans les deux groupes :

* Si le patient est hospitalisé, la PUI délivrera soit 4 boîtes de Dectancyl soit 2 boîtes de 20 comprimés ou 1 boîte de 50 comprimés de Solupred en fonction du bras de randomisation. Si le patient sort avant J10, il sortira d’hospitalisation avec ces boîtes de traitement (entamés ou complètes, les vides seront retournées à la PUI) et le patient ramènera les boîtes de traitements vides/entamées/complètes ainsi que les blisters lors de sa consultation à J12.
* Si le patient est à domicile, le traitement nécessaire pour 10 jours lui sera remis (4 boîtes de Dectancyl ou 2 boîtes de 20 comprimés ou 1 boîte de 50 comprimés de Solupred) et ramènera les boîtes de traitements vides/entamées/complètes ainsi que les blisters lors de sa consultation à J12.

Comptabilité et devenir du produit

Les attachés de recherche clinique contrôleront la gestion des stocks lors de leurs visites de monitoring sur site. Les médicaments à l’étude seront conservés dans un lieu sûr, d'accès limité.

L’investigateur s’engage à délivrer ces produits uniquement aux patients participant à l’étude

En ce qui concerne la traçabilité de la compliance, pour les patients hospitalisés la traçabilité se fera sur le dossier médical du patient et pour les patients en ambulatoires un carnet patient leur sera remis pour tracer la prise de traitement.

## Traitements associés autorisés, non autorisés et de secours pendant le déroulement de la recherche

L’investigateur se réfèrera aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments précisant les associations contre-indiquées, faisant l’objet de précautions d’emploi et à prendre en compte, en particulier :

Associations contre-indiquées

* Les vaccins vivants atténués ‘ (et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie).
* Daclatasvir
* Rilpivirine

Associations déconseillées

* Acide acétylsalicylique
* Siméprévir

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

* Anticoagulants oraux
* Medicaments hypokaliémiants
* Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques
* Digoxine
* Isoniazide
* Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
* Rifampicine
* Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone)
* Inhibiteurs du CYP3A
* Aminoglutéthimide
* Praziquantel

Associations à prendre en compte

* Fluoroquinolones
* Acide acétylsalicylique
* Anti -inflammatoires non stéroïdiens
* Clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, télithromycine, Voriconazole
* Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir
* Ciclosporine

Il n’existe aucun traitement de secours pour contrecarrer les effets des médicaments expérimentaux.

# SECURITE

## Définitions

**Évènement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

**Effet indésirable** : toute réaction nocive et non désirée qui fait suite à un traitement expérimental.

**Effet indésirable d’un médicament expérimental** : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

**Évènement (ou/effet) indésirable grave (EIG)** : tout évènement (ou effet) indésirable qui :

* Entraîne la mort,
* Met en jeu le pronostic vital de la personne qui se prête à la recherche,
* Nécessite une hospitalisation ou la prolongation d’une l’hospitalisation,
* Provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
* Se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale
* Ainsi que tout évènement (ou effet) considéré comme médicalement significatif (c'est à dire ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité).

Et s’agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

**Effet indésirable inattendu d’un médicament expérimental**: tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l’évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l’investigateur lorsque le produit n’est pas autorisé.

**Lien de causalité** : relation entre l’événement indésirable et l’étude. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l’imputabilité sont : la chronologie des évènements, la disparition de l’événement et/ou la réapparition, la notion d’antécédent d'évènement similaire, l’existence d’une autre étiologie.

1. *non lié* : l’évènement est clairement lié à d’autres causes comme l’état clinique du patient ou un traitement concomitant
2. *possiblement lié* : évènement clinique ou biologique avec une relation chronologique et sémiologique compatible

**Intensité** : l’intensité des événements est évaluée par l’investigateur selon la classification suivante : léger (grade 1) : généralement transitoire et sans retentissement sur les activités normales, modéré (grade 2) : suffisamment gênant pour retentir sur les activités normales, sévère (grade 3) : modifiant considérablement le cours normal des activités du patient, ou invalidant, ou constituant une menace pour la vie du patient (grade 4) : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (grade 5) : décès.

**Fait nouveau** : Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.

## Recueil des évènements indésirables par l’investigateur

Tous les évènements indésirables seront notés dans le cahier d’observation.

L’investigateur évalue chaque évènement indésirable au regard de sa gravité. Il évalue également le lien de causalité avec la recherche.

Les événements indésirables couvrent également les erreurs médicamenteuses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris le surdosage, mésusage ou l’abus du médicament.

## Notification des EIG par l’investigateur

L’investigateur notifie au promoteur **sans délai dès qu’il en a connaissance** les événements indésirables graves (à l’exception de ceux mentionnés ci-dessous), à l’aide du « formulaire de notification d’EIG » au service de recherche clinique de la Fondation Adolphe de Rothschild (Paris) dûment mandaté par le promoteur pour assurer la vigilance, par email à [shoudas@for.paris](mailto:shoudas@for.paris) ou par fax au 01 48 03 64 30.

L’évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité de l’EIG sont à préciser :

- soit sur la notification initiale d’EIG s’ils sont immédiatement disponibles,

- soit ultérieurement et le plus rapidement possible sur un nouveau « formulaire de notification d’EIG » de suivi (le 1er suivi est à adresser dans les 8 jours après la notification initiale).

Toutes les notifications faites par les investigateurs devront identifier chaque patient participant à la recherche par le code d’identification patient attribué à chacun d’entre eux.

L’investigateur communiquera au promoteur (ou son représentant) tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d’examens complémentaires, compte-rendu d’hospitalisation, résultats d’autopsie, etc.).

Tout EIG doit être notifié au promoteur :

* à partir de la date de signature du consentement,
* jusqu'à la fin de suivi du sujet,
* mais également sans limitation de temps, lorsque l’EIG est susceptible d’être dû au médicament.

Les évènements indésirables graves ne devant pas être notifiés immédiatement au promoteur sont :

* Une hospitalisation pour une procédure médicale/chirurgicale prévue avant l’inclusion ou prévue dans le protocole
* Une hospitalisation pour une pathologie présente avant l’inclusion et ne s’aggravant pas en cours d’étude
* Une circonstance de vie n’ayant aucune incidence sur l’état de santé et ne nécessitant aucune intervention médicale/chirurgicale (ex : prolongation d’hospitalisation en attendant une place dans un autre service ou établissement, hospitalisation pour cause d’aidants indisponibles, etc…)

## Déclaration des effets indésirables graves (SUSAR) par le promoteur

Pour chaque évènement indésirable grave, le promoteur évalue la gravité et lien de causalité de l’évènement indésirable avec la recherche, ainsi que le caractère inattendu en cas d’effet indésirable.

Le document pour évaluer le caractère attendu/inattendu d’un effet indésirable est le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Dexaméthasone et du Prednisolone.

Le promoteur déclare à l’ANSM et à l’EMA, toute suspicion d’effet indésirable grave inattendu (SUSAR : suspected unexpected adverse drug reaction) :

* En cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital: sans délai à compter du jour où il en a connaissance
* Dans les autres cas ; au plus tard dans un délai de 15 jours à compter du jour où il en a connaissance.

Le promoteur transmet des informations complémentaires à l’ANSM, et à l’EMA dans un délai de 8 jours à compter du délai de déclaration précédent.

Le promoteur informera les investigateurs de l’étude concernant les effets indésirables graves qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

## Fait nouveau et mesures urgentes de sécurité

Le promoteur a la responsabilité de déclarer à l’ANSM et au CPP, tout fait nouveau sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur principal prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. En cas :

D’arrêt prématuré de la recherche : le promoteur déclarera sans délai dans un délai maximum de 15 jours la fin de la recherche à l’ANSM et au CPP

* De modification substantielle : le promoteur dépose une demande de modification substantielle dans un délai de quinze jours suivant l'introduction des mesures urgentes de sécurité à l’ANSM et au CPP

## Rapport annuel de sécurité

Une fois par an pendant toute la durée de l’essai, ou sur demande, le promoteur transmet un rapport de sécurité à l’ANSM et au CPP. Ce rapport de sécurité comprendra notamment une analyse globale du profil de sécurité du protocole de l’étude prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité. Les informations de sécurité apparaîtront sous forme de tableaux de synthèse résumant les évènements ou effets indésirables graves survenus au cours de la recherche.

Ce rapport est envoyé à l’ANSM et au CPP dans un délai de 60 jours suivant la date anniversaire de l’autorisation par l’ANSM de l’essai clinique.

## Comité de surveillance indépendant

Le promoteur n’a pas prévu de mettre en place un comité de surveillance indépendant (CSI) : il s’agit d’un essai en ouvert.

# aspects statistiques

## Description des méthodes statistiques prévues y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues

La population sera décrite par les critères habituels : moyenne et écart-type pour les valeurs numériques, pourcentage avec son intervalle de confiance calculé par bootstrap pour les critères catégoriels. Une analyse factorielle sera pratiquée après imputation des données manquantes. Le critère principal (Taux de survie à 28 jours) sera exploré par une étude du risque relatif complété par une régression logistique ajusté sur les principaux critères de risque connus. Une analyse de survie par un test de Kaplan-Meyer sera réalisée, ajustée par un modèle de Cox ajusté sur les mêmes critères que l'analyse en régression principale. Les critères secondaires seront analysés par des tests de Khi sauf l'étude de satisfaction (échelle de Likert à cinq niveaux) qui sera analysée par une corrélation des rangs de Kendall au besoin complétée par une analyse en composantes principales. Seuls les sujets dont le statut à J28 sera connu seront pris en compte dans l'analyse. Un seuil de significativité de 5 % a été retenu pour tous les tests réalisés. L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel R ( R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.) avec en particulier les packages tidyverse (Wickham et al., (2019)) & FactoMineR (S. Le, J. Josse, F. Husson (2008)).

## Justification statistique du nombre de sujets

Il s'agit d'une étude de non-infériorité sur deux groupes. Le taux de mortalité sur la population étudiée avec le traitement de référence (dexaméthazone) est autour de 25 % dans l'étude RECOVERY (1).

Une estimation de la différence considérée comme correcte à 15 % donne une limite à 27,0% ce qui demeure en dessous de la borne basse de la mortalité du groupe de référence de l’étude RECOVERY(1) et est donc parfaitement acceptable.

Avec un risque α à 5 % & une puissance (1 - β ) à 80 % on obtient un nombre de cas nécessaires par groupe à 99 Compte-tenu d’environ 10 % de patients sortant d’étude ou non évaluables, l’effectif total est de 220 sujets.

## Méthode de prise en compte des données manquantes ou non valides

Seules les données colligées seront prises en compte en particulier pour le critère principal (vivant/mort à J28). Une imputation des données manquantes sera réalisée uniquement pour l’analyse factorielle.

## Sujets pris en compte dans l’analyse statistique

Pour le critère principal ne seront pris en compte que les patients pour qui le statut vital à 28 jours sera connu. Une analyse des courbes de survie permettra néanmoins d’avoir des informations incorporant les patients perdus de vue.

# gestion des donnees

## Données considérées comme données source

Les données sources sont un ensemble d’informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d’autres activités menées dans le cadre d’une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine et portant sur un médicament.

Dans cette étude, les données recueillies sur le carnet patient, le carnet infirmière, le questionnaire de satisfaction et les questionnaires EQ5D seront considérées comme des données sources.

## Données recueillies

Données démographiques et épidémiologiques : sexe, âge, facteurs de risques de formes sévères, facteurs de risque thrombo emboliques

Symptômes, antécédents et comorbidités, traitements concomitants, valeurs biologiques (NFS, CRP, Fibrinogène, D-dimères, créatinémie ; kaliémie et glycémie), résultats d’imagerie, niveau de dépendance à l’oxygénothérapie, événements indésirables, satisfaction, qualité de vie.

## Modalités de recueil des données

Toutes les informations requises pour le protocole (pour la recherche ou concernant la sécurité et/ou la déclaration et le suivi des évènements indésirables) seront recueillies par les investigateurs sous format électronique (eCRF) voire papier pour la notification des évènements indésirables grave.

Les données devront être saisies dans l’eCRF au fur et à mesure qu'elles sont obtenues.

L'anonymat des patients sera assuré par un code d’identification et sera utilisé sur tous les documents nécessaires à la recherche.

Les données recueillies sur le carnet patient et le carnet infirmière seront saisies à postériori par un TEC dans l’eCRF.

## Circuit des données

En fin d’étude, la base de données sera gelée après avoir réalisé :

* le monitoring de la dernière visite du dernier patient participant à l’étude
* la vérification de tous les contrôles de cohérences émis par la data-manager

Suite à cela les données extraites de l’eCRF seront transmises au statisticien de l’étude pour analyses.

## Droits d’accès aux données et documents sources

Les personnes ayant un accès direct aux données conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R. 5121-13 du code la santé publique prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s’y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu’aux résultats obtenus.

Les données seront rendues anonymes par l’investigateur sous la forme d’un code d’identification composé d’un numéro de centre, de patient et des initiales du patient.

Les données seront donc analysées de manière parfaitement anonyme.

Une liste des patients inclus avec leur code d’identification sera conservée sur site.

## Conservation des documents et des données

Les documents et données de la recherche seront conservés pendant 15 ans après la fin de la recherche.

# contrôle ET ASSURANCE DE LA QUALITE

## Qualification des intervenants

L’investigateur coordonnateur s’assure que les intervenants de la recherche sont qualifiés pour les tâches qui leur incombent. Cette qualification est documentée dans leur CV et dans la présentation qui leur est faite de la recherche.

## Assurance de la Qualité

Les investigateurs s’assureront que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## Contrôle qualité

Le contrôle qualité des données consiste à vérifier que les données sont complètes, cohérentes et plausibles.

Selon l’article L 1121-3, les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'absence d'opposition des personnes concernées dûment informées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

Dans cette étude, le contrôle qualité (ou monitoring) sera réalisé par un ARC de l’Unité de Soutien à la Recherche Clinique du Centre Hospitalier René-DUBOS.

Les éléments suivants seront vérifiés lors du monitoring :

* Respect du protocole et des procédures de la recherche
* Signature des consentements
* Exactitude des données recueillies en comparant les données du dossier médical de celles du cahier d’observation.

L’investigateur principal et ses collaborateurs s’engagent à recevoir les personnes mandatées par le promoteur pour réaliser les activités de contrôle de la qualité et de mettre à disposition l’ensemble des documents de la recherche (classeur investigateur, notes d’informations et consentements, cahiers d’observations, documents sources). Il en sera de même en cas d’audit ou d’inspection réalisée respectivement par un mandataire du promoteur ou des autorités compétentes.

# ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

## Modalités d’information et accord des patients

Une information détaillée et écrite sera faite par l’investigateur auprès du patient. Un consentement sera recueilli par écrit avant l’inclusion.

L’information donnée au patient sera notifiée dans son dossier médical**.**

## Avis du Comité de Protection des Personnes

Cette recherche répondant à la définition du 1er alinéa de l'article L.1121-1 du code de la santé publique, un avis éthique sur le protocole, la note d’information et le consentement a été demandé par le promoteur au Comités de Protection des Personnes …, qui a émis un avis favorable en date du…/…/….. (*Art. L1123-6 du code de la santé publique*).

Toute nouvelle modification substantielle émise par le promoteur sera soumise à l’avis de ce même Comité de Protection des Personnes (*Art. L1123-9 du code de la santé publique*).

## Autorité compétente (ANSM)

L’autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est un préalable à la mise en œuvre de cette Recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (Article L1123-8 du Code de la Santé Publique).

## Traitement des données à caractère personnel – Déclaration CNIL

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l’égard des traitements de données à caractère personnel et son décret d’application n° 2005-1309 du 20 oct. 2005, et par la loi n°2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique.

Elle est également soumise au règlement européen relatif à la protection des personnes physique à l’égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) UE 2016-679 du 27 avril 2016 applicable depuis le 28 mai 2018.

De ce fait, le promoteur de l’étude, a signé un engagement de conformité à une « Méthodologie de Référence » : MR-001.

Elle est également soumise au règlement européen relatif à la protection des personnes physique à l’égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) UE 2016-679 du 27 avril 2016 applicable depuis le 28 mai 2018.

## Responsabilités du promoteur

Le Centre Hospitalier René DUBOS à Pontoise est promoteur de cette recherche. L’investigateur coordonnateur s’engage à fournir au promoteur les informations relatives aux inclusions des sujets dans la recherche.

Toute modification du protocole de la recherche devra être soumise au promoteur. Le Centre Hospitalier René DUBOS se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

## Rapport final de la recherche

Le rapport sera établi dans les 12 mois qui suivent le dernier suivi du dernier sujet.

## Assurance

Le Centre Hospitalier René-DUBOS est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimes, elle a pris une assurance auprès de la compagnie XXXX (N° Contrat : XXXX ) garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (équipe médicale, paramédicale et stagiaire) impliqué dans la recherche .

# règles relatives à la publication

Le Centre Hospitalier René DUBOS, en tant que promoteur, est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l’élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu’à la rédaction des résultats. Un membre de l’Unité de Soutien à la Recherche Clinique du CH de Pontoise fera partie des signataires.

Le Centre Hospitalier René DUBOS doit être mentionné comme étant le promoteur de la recherche et les termes « CH René DUBOS » doivent apparaître dans l’adresse des auteurs.

# Références de la littérature

1. The RECOVERY Collaborative Group Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report
2. Philippe Guilpain, Claire Le Jeunne Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes ; Presse Med. 2012 ; 41 : 378 – 383 2012
3. Corticostéroïds in CoViD-19 ARDS Evidence and hope during the pandemic Hallie C. Prescott MD, MSc, Todd W Rice MD, MSc ; JAMA October 6, 2020 Volume 324 number 13
4. Claire Le Jeunne Pharmacologie des glucocorticoïdes ; Presse Med. 2012 ; 41 : 370 – 377 2012
5. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S et al. Targeting pathophysio-logical rhythms : prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009 ; 69 : 1275 – 80
6. Cummings DM, Larijani GE, Conner DP, et al. Characterization of dexamethasone binding in normal and uremic human serum. DICP 1990; 24 (3): 229-31
7. D.Czoch, F. Keller, F. Maximilian Rasche, U Haüssler : Paharmacokineticsand Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoïds ; Review article ; Clin Pharmacokinet 2005 ; 44 (1) : 61 – 98

# ANNEXES

## Liste des Investigateurs (Annexe 1)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N° de Centre** | **Etablissement** | **Investigateur principal** | **E-mail** | **Tél** |
| 01 | CH René Dubos - Pontoise | Edouard DEVAUD | edouard.devaud@ght-novo.fr | 01.30.75.48.94 |
| 02 | Groupe Hospitalier Carnelle Portes de l'Oise – Beaumont | Laetitia HACHELEF | laetitia.hachelef@ght-novo.fr | 01.39.37.14.15 |
| 03 | Centre hospitalier Victor Dupouy – Argenteuil | Catherine LE GALL | [catherine.legall@ch-argenteuil.fr](mailto:catherine.legall@ch-argenteuil.fr) |  |
| 04 | Hôpital Simone Veil - Eaubonne | Lise EL HAJJ | Lise.el-hajj@ch-simoneveil.fr | 01.34.06.62.20 |
| 05 | Hôpital de Gonesse | Rachid SEHOUANE | [Rachid.sehouane@ght-novo.fr](mailto:Rachid.sehouane@ght-novo.fr) | 01.34.53.23.17 |
| 06 | Centre Hospitalier Delafontaine – Saint Denis | Rémi LEFRANCOIS | [remi.lefrancois@ch-stdenis.fr](mailto:remi.lefrancois@ch-stdenis.fr) |  |

## Questionnaire de satisfaction (Annexe 2)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **SATISFACTION** | | | |
|  | | | |
| Satisfaction vis-à-vis de la prise du traitement : | | | |
| ❑ Très satisfait | ❑ Satisfait | ❑ Insatisfait | ❑ Très Insatisfait |

## Questionnaire de Qualité de vie - EQ5D (Annexe 3)

