

Titre de la recherche : Thérapie cellulaire par cellules stromales
mésenchymateuses issues de cordon ombilical dans le syndrome de
détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé au SARS-CoV-2

Acronyme : **STROMA-CoV2**

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE PORTANT SUR UN
MÉDICAMENT DE THÉRAPIE INNOVANTE À USAGE HUMAIN

Version N°1-1 du 28/03/2020

Code projet : APHP200395 / N° EUDRACT: 2020-001287-28

- Investigateur coordonnateur :** Dr Antoine MONSEL
Réanimation Chirurgicale Polyvalente Husson Mourier
Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière
83, Boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13
Tél. 01 84 82 73 99
Email : antoine.monsel@gmail.com
- Responsable scientifique :** Pr Philippe MENASCHÉ
Département de Chirurgie cardio-vasculaire
Hôpital Européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc
75015 Paris
Tél. : 01 56 09 36 22
Email : philippe.menasche@aphp.fr
- Méthodologiste :** Dr Jacques ROPERS
Unité de Recherche Clinique
Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière
Tél. : 01 42 16 03 48
Courriel : jacques.ropers@aphp.fr
- Promoteur :** AP-HP
et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à l'innovation
(DRCI)
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
Réfèrent projet DRCI-Siege: Karine SEYMOUR-INAMO
Tél. : 01.44.84.17.42
Courriel : karine.seymour@aphp.fr
- Structure chargée
du suivi de la recherche :** Unité de Recherche Clinique (URC)
Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière
Réfèrent projet DRCI-URC : Assitan KONE-HAIDARA
Tél. : 01 42 16 19 39
Courriel : assitan.haidara@aphp.fr

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint-Louis 75010 PARIS

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche : APHP200395

Titre de la recherche : THÉRAPIE CELLULAIRE PAR CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES ISSUES DE CORDON OMBILICAL DANS LE SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË (SDRA) ASSOCIÉ AU SARS-COV-2 - STROMA-COV2

Version : N° 1-1 du 28/03/2020

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

<u>L'investigateur coordonnateur</u>	
Dr Antoine MONSEL Réanimation Chirurgicale Polyvalente Husson Mourier Département d'Anesthésie-Réanimation Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière 83, Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	Date : __ / __ / ____ Signature :
<u>Le promoteur</u>	
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS	Date : __ / __ / ____ Signature :

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ SYNOPTIQUE	6
1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE.....	12
1.1 HYPOTHESES DE LA RECHERCHE.....	12
1.2 DESCRIPTION DES CONNAISSANCES RELATIVES A LA PATHOLOGIE CONCERNEE	12
1.3 RESUME DES EXPERIMENTATIONS PRECLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNES	14
1.4 DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX	15
1.5 DENOMINATION ET DESCRIPTION DU OU DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	15
1.6 DESCRIPTION ET JUSTIFICATION DE LA POSOLOGIE, DE LA VOIE D'ADMINISTRATION, DU SCHEMA D'ADMINISTRATION ET DE LA DUREE DE TRAITEMENT.....	16
1.7 RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	17
2 OBJECTIFS	19
2.1 OBJECTIF PRINCIPAL	19
2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES	19
2.3 OBJECTIF DE TOUTE ETUDE ANCILLAIRE EVENTUELLE.....	19
3 CONCEPTION DE LA RECHERCHE	19
3.1 CRITERES D'EVALUATION DE LA RECHERCHE.....	19
3.2 DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	21
4 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	22
4.1 VISITE D'INCLUSION / RANDOMISATION (J0).....	22
4.2 VISITES DE SUIVI DE LA RECHERCHE	24
4.3 VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE	27
4.4 DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES, DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE LA RECHERCHE.....	27
4.5 TABLEAU RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE – DISTINCTION SOIN /RECHERCHE	28
4.6 COLLECTION BIOLOGIQUE	30
5 CRITERES D'ELIGIBILITE.....	31
5.1 CRITERES D'INCLUSION	31
5.2 CRITERES DE NON INCLUSION	31
5.3 MODALITES DE RECRUTEMENT	32
5.4 REGLES D'ARRET.....	33
6 TRAITEMENT(S) ADMINISTRE(S) AUX PERSONNES SE PRÊTANT À LA RECHERCHE.....	36

6.1	DESCRIPTION DU MEDICAMENT DE THERAPIE INNOVANTE EXPERIMENTAL : CSM-CO	36
6.2	DESCRIPTION DU OU DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX NON MTI : PLACEBO.....	37
6.3	DESCRIPTION DES ELEMENTS DE TRAÇABILITE QUI ACCOMPAGNENT LE OU LES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX.....	37
6.4	TRAITEMENTS (MEDICAMENTEUX, AUXILIAIRES, CHIRURGICAUX) AUTORISES ET INTERDITS, Y COMPRIS LES MEDICAMENTS DE SECOURS	38
6.5	METHODES DE SUIVI DE L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS.....	38
7	EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	38
7.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	38
7.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	39
8	COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE	39
8.1	COMITE DE PILOTAGE.....	39
9	EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE.....	39
9.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE.....	39
9.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE.....	40
9.3	PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....	40
10	GESTION DES DONNEES.....	51
10.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	51
10.2	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE.....	51
10.3	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES	52
10.4	PROPRIETE DES DONNEES.....	53
11	ASPECTS STATISTIQUES.....	53
11.1	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES	53
11.2	HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES ET RESULTAT.....	54
12	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	54
12.1	ORGANISATION GENERALE.....	54
12.2	CONTROLE DE QUALITE	55
12.3	CAHIER D'OBSERVATION.....	55
12.4	GESTION DES NON CONFORMITES.....	56
12.5	AUDIT / INSPECTIONS	56
12.6	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL.....	56

13	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	57
13.1	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	57
13.2	INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT.....	58
13.3	INDEMNISATION DES SUJETS	58
13.4	INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE PORTANT SUR LES PRODUITS MENTIONNES A L'ARTICLE L. 5311-1 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE.....	58
13.5	AUTORISATION DES LIEUX.....	59
13.6	OBLIGATIONS LEGALES	59
13.7	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP.....	59
13.8	DEMANDE D'AUTORISATION A L'ANSM.....	59
13.9	DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUES ET LIBERTES	59
13.10	MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE	60
13.11	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE.....	60
13.12	ARCHIVAGE	60
14	FINANCEMENT ET ASSURANCE	61
14.1	SOURCE DE FINANCEMENT	61
14.2	ASSURANCE.....	61
15	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	62
15.1	MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP	62
15.2	MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT	62
15.3	MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT	62
16	BIBLIOGRAPHIE	63
16.1	LISTE DES INVESTIGATEURS.....	64
16.2	LISTE DES ETABLISSEMENTS RESPONSABLES DES ACTIVITES SUR LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE.....	64
16.3	FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES.....	65
16.4	FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE GROSSESSE	65
16.5	FICHE DE BIOVIGILANCE	66
16.6	CIRCUIT DU PRODUIT DE THERAPIE CELLULAIRE	68
16.7	AJOUTER LE RCP OU LA BROCHURE INVESTIGATEUR (BI).....	68
16.8	QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE : SF-36.....	68

RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	Thérapie cellulaire par cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé au SARS-CoV-2
Acronyme/Référence	STROMA-CoV-2
Investigateur coordonnateur	Antoine MONSEL Réanimation Chirurgicale Polyvalente Husson Mourier Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière 83, Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13 Tél. : 01 84 82 73 99 Email : antoine.monsel@gmail.com
Responsable scientifique (le cas échéant)	Philippe MENASCHÉ Département de Chirurgie cardio-vasculaire Hôpital Européen Georges Pompidou 20, rue Leblanc 75015 Paris Tél. : 01 56 09 36 22 Email : philippe.menasche@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Le 21 mars 2020, la maladie causée par le nouveau coronavirus (COVID-19) a atteint plus de 271 370 habitants et causé 11200 morts dans le monde. La France compte 14500 cas confirmés dont 1500 cas critiques. Alors que la pandémie continue de s'étendre dans plus de 140 pays, le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS Cov2) entraîne un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans 30% des cas hospitalisés (Murthy et al. JAMA 2020). En réanimation, les données disponibles suggèrent que la mortalité est de 30% à 60%. La physiopathologie est une inflammation aiguë pulmonaire non contrôlée avec destruction de l'épithélium alvéolaire. À l'heure actuelle il n'existe aucun traitement.</p> <p>Les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) présentent plusieurs caractéristiques attractives : facilité d'obtention, grand potentiel de prolifération en culture, capacité de migrer vers les sites inflammatoires, propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et immuno-modulatrices. Leurs bénéfices thérapeutiques dans le SDRA ont été démontrés dans plus de 100 modèles chez l'animal dont le mouton (Asmussen et al. Thorax, 2014) et le cochon (Khatri et al. Stem Cell Res Ther 2018). Les effets thérapeutiques des CSM ont notamment été démontrés dans des modèles de SDRA induits par des pneumonies bactériennes, aspergillaires ou virales grippales à H1N1, H5N1, H9N2 (Chan et al PNAS 2016, Khatri et al. Stem Cell Res Ther 2018). Dans un modèle de SDRA induit par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez le mouton, les CSM multipliaient par 3 le rapport PaO₂/FiO₂, 24 heures suivant l'induction de l'agression. Dans des modèles murins de SDRA infectieux, les CSM multiplient par 2 ou 3 la survie à 48 heures. Les CSM ont été démontrées efficaces dans la réduction et la résolution des lésions pulmonaires induites par lipopolysaccharide (LPS), ischémie-reperfusion et <i>E. coli</i> dans un modèle de poumon humain perfusé et ventilé <i>ex vivo</i> (Lee et al. AJRCCM 2013). Sur le plan clinique, les CSM sont bien tolérées chez plus de 3000 patients (Thompson et al. EClinical Medicine</p>

	<p>2019), quelles que soient la voie d'injection et la dose utilisée. Parmi les études cliniques, 3 essais de phase I/II ont inclus des patients présentant un SDRA. Dans l'étude START II, les CSM réduisaient significativement les taux plasmatiques d'angiopoïétine 2, un marqueur de lésions endothéliales pulmonaires. Si globalement toutes les CSM présentent des caractéristiques communes quel que soit leur tissu d'origine, les plus fortes productions de facteurs biologiquement actifs correspondent aux CSM de la gelée de Wharton du cordon ombilical (Romanov et al. Bull Exp Biol Med. 2019) qui ont de surcroît l'avantage de pouvoir être produites en quantité importante, permettant la fabrication de « banques » de cellules congelées et donc utilisables rapidement pour la prise en charge des patients.</p> <p>Compte-tenu de la physiopathologie du SARS-CoV2, nous faisons donc l'hypothèse que l'administration intraveineuse de ces CSM de cordon dans la phase initiale du SDRA permettra de contrôler l'inflammation, d'accélérer sa résolution et de réduire la morbi-mortalité qui lui est associée.</p>
<p>Objectif et critère d'évaluation principal</p>	<p>L'objectif principal de l'étude est de démontrer que l'administration intraveineuse de cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical, ajoutée à une prise en charge standard, améliore la résolution du syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au nouveau coronavirus, en comparaison à l'administration d'un placebo ajouté à la prise en charge standard.</p> <p>Le critère d'évaluation principal est l'efficacité respiratoire des cellules stromales mésenchymateuses dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë associé au nouveau coronavirus.</p> <p>L'efficacité respiratoire sera jugée prioritairement sur l'évolution du rapport PaO₂/FiO₂ au 7^{ème} jour après le début du traitement.</p>
<p>Objectifs et critères d'évaluation secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Démontrer que l'administration intraveineuse répétée de cellules stromales mésenchymateuses issues du cordon ombilical réduit <ul style="list-style-type: none"> - la durée de ventilation mécanique, - la durée de sevrage de la ventilation mécanique, - le nombre de séances de décubitus ventral, - la mortalité, - la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, - le nombre de défaillances d'organes, - l'inflammation aiguë systémique. • Démontrer que l'administration intraveineuse répétée de cellules stromales mésenchymateuses issues du cordon ombilical est bien tolérée sur le plan clinique, notamment au niveau hémodynamique, respiratoire et immuno-allergique. <p>Les critères d'évaluation secondaires cliniques sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - index d'oxygénation et le score de lésion pulmonaire, - durée de sevrage de la ventilation mécanique, - nombre de jours entre la randomisation et le premier jour où le patient présente les critères de sevrabilité ventilatoire, - nombre de jours séparant la randomisation de l'obtention d'un ratio PaO₂/FiO₂ > 200 en dehors de séances de décubitus ventral, - nombre de jours séparant la randomisation de l'obtention d'un ratio PaO₂/FiO₂ > 300 en dehors de séances de décubitus ventral,

	<ul style="list-style-type: none"> - aire sous la courbe de l'évolution du ratio PaO₂/FiO₂ de la randomisation à J7, puis J14 en dehors de séances de décubitus ventral, - durée passée avec une FiO₂ > 80% dans les 14 premiers jours), - niveau de PEEP (pression expiratoire positive) (temps passé avec une PEEP > 10 cmH₂O dans les 14 premiers jours), - score de SOFA à J0, J1, J3, J5, J7 et J14 - nombre de jours vivant sans défaillance d'organes (définie par les SOFA, <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>) à J28, - nombre de jours vivant sans ventilation mécanique à J28, - délai d'amélioration clinique (temps pour réduire de 2 points le grade clinique défini selon 6 grades : 1 = sortie de réanimation, 2 = hospitalisation sans oxygène, 3 = hospitalisation sans ventilation non invasive (VNI) ni haut débit nasal d'oxygène (HNO), 4 = réanimation avec VNI et/ou HNO, 5 = réanimation avec ventilation invasive et/ou ECMO, 6 = décès), - mortalité à J28, - dose cumulée de sédatifs, - dose cumulée de curares (en dehors de ceux utilisés pour l'induction), - durée de séjour en réanimation, - durée de séjour à l'hôpital, - examen clinique (TDM thoraco-pulmonaire et EFR) et qualité de vie à 6 mois et 12 mois (questionnaire EQ5D), - nombre d'évènements indésirables relatifs à l'administration des CSM (cellules stromales mésenchymateuses) - évènements immédiats associés à la perfusion de CSM-CO dans les 6 heures suivant la perfusion de CSM-CO - évènements associés à la perfusion de CSM-CO dans les 24 heures suivant chaque perfusion à J1, J3 et J6 (±1j) - évènements associés à la perfusion de CSM-CO de J1 à 14 <p>Les critères d'évaluation secondaires biologiques sont :</p> <p>Biomarqueurs spécifiques à J0, J2, J4, J7 et J14 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires : interleukine (IL)-1, IL2, IL-6, IL-8, TNF-alpha, - taux plasmatiques des cytokines anti-inflammatoires : IL-10, IL1Ra, TGF-bêta - taux plasmatiques de marqueurs de lésions épithéliales pulmonaires : sRAGE, SP-A, SP-D - taux plasmatiques de marqueurs de lésions endothéliales : angiopoïétine 2, facteur von Willebrand <p>Anticorps anti-HLA des cellules injectées à J0, J14 et M6.</p>
Schéma expérimental	L'étude STROMA-COV est une étude clinique randomisée, contrôlée, multicentrique menée en double aveugle, comparant l'adjonction d'un traitement intraveineux de cellules stromales mésenchymateuses humaines en sus de la prise en charge standard, à l'administration d'un placebo en sus de la prise en charge standard, dans le SDRA associé au SARS-CoV2.
Population concernée	La population concernée est composée des patients qui présentent un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé au SARS-CoV2.
Critères d'inclusion	Les critères d'inclusion sont :

	<ul style="list-style-type: none"> - homme ou femme de plus de 18 ans - Intubé et ventilé - infection par le SARS-coV2 confirmée par RT-PCR - présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) datant de moins de 96 heures, défini selon les critères de BERLIN* - obtention du consentement écrit du patient ou d'un parent/proche/personne de confiance. En cas d'absence du parent/proche/personne de confiance, le patient peut être inclus en procédure d'urgence par le médecin investigateur en charge du patient. - bénéficiaire d'un régime français de sécurité sociale (hormis AME) <p><i>* Critères de BERLIN définis en page 32, chapitre : 6.1 Critères d'inclusion</i></p>
Critères de non inclusion	<p>Les critères de non inclusion sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer évolutif, ou traité depuis moins de 2 ans - Fibrose pulmonaire - Hypertension artérielle pulmonaire de classe III ou IV (classification de l'OMS) - Antécédent d'allergie ayant nécessité un traitement désensibilisant spécifique - Embolie pulmonaire datant de moins de 3 mois - Assistance de type ECMO veino-veineuse ou veino-artérielle - Immunodépression (immunosuppresseurs ou corticoïdes à dose immunosuppressive: $\geq 10\text{mg/j}$ équivalent prednisolone) - Présence de toute tumeur maligne active (autre qu'un cancer de la peau non-mélanome) qui a nécessité un traitement au cours des 2 dernières années - Toute autre maladie ou affection irréversible pour laquelle la mortalité à 6 mois est estimée à plus de 50% - Insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh > 12) - Maladie respiratoire chronique sévère avec une $\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg ou l'utilisation d'oxygène à domicile - Patient transplanté d'organes - Patient avec limitations thérapeutiques actives - Patient moribond avec décès prévisible dans les 48 heures - Aucune intention / réticence à suivre une stratégie de ventilation protectrice des poumons ou un protocole de gestion des fluides - Enceinte ou allaitante - Patient inclus dans une autre étude COVID-19 de catégorie Jardé 1 et 2 - Patient sous tutelle ou curatelle - Patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative
Traitement(s) à l'essai	<p>Expérimental :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cellules stromales mésenchymateuses dérivées de gelée de Wharton de cordon ombilical humain en « add-on » thérapie <ul style="list-style-type: none"> • 1 Million / kg (150 mL) • voie intraveineuse • Administration: J1 – J3 – J6 ($\pm 1\text{j}$) <p>Placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - NaCl 0.9% en « add-on » thérapie <ul style="list-style-type: none"> • 150 mL

	<ul style="list-style-type: none"> • voie intraveineuse • temps d'administration: J1 – J3 – J6 ($\pm 1j$)
Autres actes ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvements sanguins de 5 ml (cytokines): basal, J2, J4, J7, J14 - Prélèvements sanguins de 5 à 7 ml (Typage HLA): basal, J14 et M6 - Consultation médicale et questionnaire de qualité de vie
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	La progression de l'épidémie mondiale de la maladie liée au nouveau coronavirus est rapide, et les cas critiques hospitalisés en réanimation pour SARS-CoV2 sont nombreux. Leur augmentation est actuellement dans sa phase exponentielle. Les phénomènes de saturation des lits de réanimation et de débordement des infrastructures sanitaires observés en Chine et en Italie montrent l'urgence de la situation. Au jour du 14 mars 2020, la capacité nationale de lits en réanimation n'est pas encore saturée mais diminue progressivement. Notre objectif est de démontrer que l'administration intraveineuse répétée de cellules stromales issues de la gelée de Wharton du cordon ombilical lors de la phase précoce (première semaine) du SDRA associée au SARS-CoV2 permet d'accélérer la guérison avec une amélioration de l'oxygénation, une réduction des durées de ventilation mécanique et de sevrage ventilatoire et donc des durées de séjour en réanimation.
Risques ajoutés par la recherche	Les cellules identiques à celles de l'essai ont déjà été utilisées dans de nombreux essais thérapeutiques, dont un, à l'hôpital Saint-Louis, dans le lupus et une autre indication de nature compassionnelle avec une excellente tolérance clinique et une bonne sécurité d'emploi. Il n'avait notamment pas été observé de réactions allergiques, de fièvre ou de frissons lors de la perfusion du traitement. Le monitoring des anticorps anti-HLA n'avait pas non plus retrouvé d'événement d'immunisation contre les cellules injectées. Le suivi du traitement a prévu de monitorer précisément ces différents points. Niveau de risque de la recherche : D
Déroulement pratique	Après l'admission des patients en service de réanimation dans l'un des centres recruteurs, les critères d'éligibilité seront vérifiés par le médecin investigateur et la participation à l'étude sera proposée au patient ou au parent/proche/personne de confiance. En cas d'impossibilité du patient à consentir et l'absence d'un parent/proche/personne de confiance, le patient pourra être inclus en procédure d'urgence. Après l'inclusion (J0) du patient, celui-ci sera randomisé dans l'un des 2 bras de traitement (CSM-CO ou placebo). Le traitement expérimental sera administré au patient à J1, J3 et J6 ($\pm 1j$). Le patient sera suivi quotidiennement jusqu'à J28 au cours de son hospitalisation. Puis le patient sera revu en consultation à M6 et M12 pour évaluation clinique (TDM thoraco-pulmonaire et EFR) et passation du questionnaire de qualité de vie à EQ5D-3L et SF-36.
Nombre de sujets sélectionnés	60
Nombre de centres	- Centres recruteurs : 7 centres nationaux à Paris

	- Centres non recruteurs : 2
Durée de la recherche	- Durée d'inclusion : 2 mois - Durée de participation (traitement + suivi) : 12 mois - Durée totale : 14 mois
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	4 à 5
Analyse statistique	L'étude est à visée exploratoire et la taille de l'échantillon choisie correspond de manière pragmatique à la capacité de fabrication des cellules dans un temps court. Les simulations que nous avons réalisées montrent qu'un échantillon de 20 patients traités et 40 patients placebo aura une capacité de mettre en évidence une augmentation de l'ordre de 50% du rapport PaO ₂ /FiO ₂ compte tenu des premières informations disponibles sur la distribution du rapport PaO ₂ /FiO ₂ au sein des patients en réanimation pour COVIDI-19. Autrement dit, l'étude aura la capacité d'identifier un effet bien plus faible que celui mis en évidence chez l'animal. Une modélisation longitudinale de l'évolution des critères cliniques, en particulier respiratoires, sera réalisée pour l'ensemble des critères d'intérêt. Compte tenu de ce caractère exploratoire les résultats observés sur l'ensemble des critères détermineront l'intérêt d'une étude randomisée de plus grande ampleur.
Source de financement	Ministère de la Santé et APHP
Comité de Surveillance Indépendant prévu	Oui

1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

1.1 Hypothèses de la recherche

Compte-tenu de la physiopathologie du SARS-CoV2, nous faisons l'hypothèse que l'administration intraveineuse de CSM issues de cordon ombilical dans la phase initiale du SDRA permettra de contrôler l'inflammation, d'accélérer sa résolution et de réduire la morbi-mortalité qui lui est associée.

1.2 Description des connaissances relatives à la pathologie concernée

Une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) en décembre 2019. Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus (d'abord appelé 2019-nCoV puis officiellement SARS-Cov2, différent des virus SARS-CoV, responsable de l'épidémie de SRAS en 2003 et MERS-CoV, responsable d'une épidémie évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient) a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée COVID-19 (pour CoronaVirus Disease).

Au 21 mars 2020 (10h, HNEC), selon l'OMS, on dénombre 271 370 cas confirmés de COVID-19, et 11 200 décès. Au-delà des cas confirmés, il existe aussi des cas suspects de Covid-19, dont la définition évolue avec le temps et la propagation de l'épidémie. De plus, les critères varient d'un pays à l'autre. En France, le 21 mars 2020 (15h, HNEC), selon l'agence nationale Santé publique France, on dénombre 14500 cas confirmés de COVID-19, et 562 décès. Les autres sont guéris, ou diagnostiqués et pris en charge en milieu hospitalier. Toujours d'après Santé publique France, deux types de cas sont à distinguer : les cas possibles et les cas confirmés. Les premiers concernent les personnes présentant des signes cliniques selon les différentes possibilités d'exposition établies par les autorités sanitaires (séjour récent en Chine, contact étroit ou proximité avec un cas confirmé, itinéraire similaire à celui d'un cas confirmé, ...). Les seconds, les cas confirmés, sont les cas possibles sur lesquels l'analyse d'un prélèvement confirme l'infection par le SARS-CoV2.

Après une flambée épidémique en Chine en janvier-février, la situation épidémique a évolué au niveau mondial depuis le week-end du 22-23 février 2020. Avec l'intensification des foyers en Corée du Sud, au Japon, et à Singapour, et l'apparition de nouveaux foyers en Iran et en Italie. Dans ces pays, on assiste alors à une diffusion communautaire, sans lien identifié avec des cas importés de Chine.

Fin février 2020, deux mois après son apparition en Chine, l'épidémie semble y avoir atteint un pic. Le 9 mars 2020, les autorités chinoises annoncent la réouverture de lieux publics et la fermeture d'hôpitaux de campagne, alors que le nombre de nouveaux cas est en forte diminution dans le pays.

Le 10 mars 2020, tous les pays de l'Union européenne sont désormais touchés par le COVID-19.

Le 11 mars 2020, l'OMS annonce que le COVID-19 peut être qualifié de pandémie, la première déclenchée par un coronavirus.

Le 14 mars 2020, à minuit, la France entre en "stade 3" d'épidémie active sur le territoire. Pour ralentir la diffusion sur le territoire et réduire les risques de tension sur le système hospitalier pour la prise en charge des formes les plus graves, les mesures de distanciation sociale sont renforcées, avec la fermeture de tous les lieux de regroupements non indispensables (cafés, restaurants, cinémas,

discothèques...). Les magasins alimentaires, pharmacies, banques, bureaux de tabac, stations-essence restent ouverts.

Le 16 mars 2020, le Président de la République Française a décidé de prendre des mesures pour réduire à leur plus strict minimum les contacts et les déplacements. Un dispositif de confinement est mis en place sur l'ensemble du territoire à compter du mardi 17 mars à 12h00, pour quinze jours minimum. Les déplacements sont interdits sauf dans certains cas.

Le 16 mars 2020, l'OMS dénombre presque autant de cas en Chine qu'hors de Chine : 165 515 cas confirmés dans le monde, dont 81 077 en Chine et 86 438 hors de Chine (dans 143 pays différents). Et 3 218 décès en Chine et 3 388 hors de Chine.

Cette pneumonie est une maladie infectieuse causée par un virus appartenant à la famille des coronavirus, pour le moment identifié sous le nom de SARS-Cov2. Le réservoir de virus est probablement animal. Même si le SARS-Cov2 est très proche d'un virus détecté chez une chauve-souris, l'animal à l'origine de la transmission à l'homme n'a pas encore été identifié avec certitude. Plusieurs publications suggèrent que le pangolin, petit mammifère consommé dans le sud de la Chine, pourrait être impliqué comme hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme.

Symptômes

La durée de l'incubation est en moyenne de 5 jours, avec des extrêmes de 2 à 12 jours. L'installation des symptômes se fait progressivement sur plusieurs jours, contrairement à la grippe qui débute brutalement. Les premiers symptômes sont peu spécifiques : maux de tête, douleurs musculaires, fatigue. La fièvre et les signes respiratoires arrivent secondairement, souvent deux ou trois jours après les premiers symptômes.

Dans les premières études descriptives provenant de Chine, il s'écoule en moyenne une semaine entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission à l'hôpital à la phase d'état de la maladie. À ce stade, les symptômes associent fièvre, toux, douleurs thoraciques et gêne respiratoire et la réalisation d'un scanner thoracique montre presque toujours une pneumonie touchant les deux poumons.

La gravité des signes cliniques nécessite le maintien à l'hôpital d'environ 20% des malades et 10-15% nécessitent une admission en réanimation avec une mortalité globale entre 3-4 %, ce qui situe le SARS-CoV2 entre la mortalité du H1N1 de 2009 (0,02%) et celle de l'épidémie de SARS-CoV de 2003 (15%). Alors que la pandémie continue de s'étendre dans plus de 140 pays, le syndrome respiratoire aigu sévère associé au SARS-CoV2 entraîne un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans 30% des cas hospitalisés (Murthy et al. JAMA 2020). En réanimation, les données disponibles suggèrent que la mortalité est de 30% à 60% (Wu F Nature 2020, Murthy et al. JAMA 2020, Huang LANCET 2020, Ruan ICM 2020).

Des études observationnelles privilégiées (comme celle menée chez les passagers du bateau de croisière Diamond Princess) ainsi que des travaux de modélisation ont montré que l'infection peut être asymptomatique ou paucisymptomatique (entraîner pas ou peu de manifestations cliniques) chez 30 à 60 % des sujets infectés.

Transmission

La majorité des cas initialement décrits concernait des personnes ayant fréquenté un marché d'animaux vivants. L'hypothèse d'une zoonose (maladie transmise par les animaux) est donc privilégiée. La transmission interhumaine est établie et on estime qu'en l'absence de mesures de contrôle et de prévention, chaque patient infecte entre 2 et 3 personnes.

Prise en charge et traitement

Les patients potentiellement infectés par le SARS-Cov2 doivent être pris en charge dans l'un des établissements identifiés sur le territoire français pour la prise en charge des cas possibles. L'orientation vers ces sites est régulée en France par les centres 15. Il n'y a actuellement pas de traitement spécifique d'efficacité démontrée vis-à-vis de COVID-19. Le traitement est donc uniquement symptomatique.

Physiopathologie : hyperinflammation et tempête cytokinique

Le SDRA est la principale cause de mortalité de la maladie associée au SARS-CoV2. Le SDRA est en effet l'événement immunopathologique commun au SARS-CoV2, SARS-CoV et MERS-CoV. L'un des principaux mécanismes du SDRA est la « tempête de cytokines », c'est-à-dire la réaction inflammatoire systémique incontrôlée résultant de la libération de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , etc.) et les chimiokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) par les effecteurs immunitaires activés dans le SARS-CoV. Comme dans le cas du SARS-CoV, les patients atteints d'une forme grave de MERS-CoV ont des niveaux plasmatiques plus élevés d'IL-6, d'IFN- α , CCL5, CXCL8, CXCL-10 que ceux atteints de formes plus modérées. La tempête cytokinique est à l'origine d'une attaque violente du système immunitaire contre l'organisme, provoquant le SDRA et les autres défaillances d'organes entraînant finalement la mort dans les cas les plus graves d'infection par le SARS-CoV2, tout comme dans les formes les plus sévères de SARS-CoV et MERS-CoV (Xu Zhe Lancet Respir Dis 2020).

Ce sont les premières séries chinoises publiées qui, confortées par les observations italiennes qui ont suivi, ont les premières montré l'existence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique disproportionné surtout lors de la première phase du SDRA associé au SARS-CoV2, s'apparentant à un syndrome de tempête cytokinique (Ruan Q ICM 2020, Huang C Lancet 2020). Ces observations ont été confirmées dans un second temps par plusieurs séries de patients documentant une immunopathologie profonde pulmonaire et systémique caractérisée par une hyperactivation des principaux effecteurs immunitaires. Un profil cytokinique avec de hauts niveaux d'expression d'interleukine (IL)-2, IL-17, TNF- α , GM-CSF, MIP-1 α est associé à la sévérité du SDRA associé au SARS-CoV2 (Huang C Lancet 2020). Une série rétrospective de 150 patients a identifié le taux de ferritine et d'IL-6 comme facteurs de risque indépendants de mortalité (Ruan Q ICM 2020). Les données de Xe et al. mettent en évidence une immunopathologie caractérisée par la présence de lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulant hyperactivés, sur-exprimant les marqueurs CD38 et HLA-DR, ainsi qu'une grande proportion de lymphocytes pro-inflammatoires T CD4+ Th17 (Xu Zhe Lancet Respir Dis 2020).

1.3 Résumé des expérimentations précliniques et des essais cliniques concernés

Les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) présentent plusieurs caractéristiques attractives : facilité d'obtention, grand potentiel de prolifération en culture, capacité de migrer vers les sites inflammatoires, propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et immuno-modulatrices. Leurs bénéfices thérapeutiques dans le SDRA ont été démontrés dans plus de 100 modèles chez l'animal

dont le mouton (Asmussen et al. Thorax, 2014) et le cochon (Khatri et al. Stem Cell Res Ther 2018). Les effets thérapeutiques des CSM ont notamment été démontrés dans des modèles de SDRA induits par des pneumonies bactériennes, aspergillaires ou virales grippales à H1N1, H5N1, H9N2 (Chan et al PNAS 2016, Khatri et al. Stem Cell Res Ther 2018, Chen Engineering 2020). Dans un modèle de SDRA induit par *Pseudomonas aeruginosa* chez le mouton, les CSM multipliaient par 3 le rapport PaO₂/FiO₂, 24 heures suivant l'induction de l'agression Asmussen et al. Thorax, 2014. Dans des modèles murins de SDRA infectieux, les CSM multiplient par 2 ou 3 la survie à 48 heures. Les CSM ont été démontrées efficaces dans la réduction et la résolution des lésions pulmonaires induites par lipopolysaccharide (LPS), ischémie-reperfusion et *E. coli* dans un modèle de poumon humain perfusé et ventilé *ex vivo* (Lee et al. AJRCCM 2013). Sur le plan clinique, les CSM sont bien tolérées chez plus de 3000 patients (Thompson et al. EClinical Medicine 2019), quelles que soient la voie d'injection et la dose utilisée. Parmi les études cliniques, 3 essais de phase I/II ont inclus des patients présentant un SDRA (Wilson Lancet Respi Dis 2015, Matthay Lancet Respi Dis 2018, Zheng Respir Res 2014). Dans l'étude START II, les CSM réduisaient significativement les taux plasmatiques d'angiopoïétine 2, un marqueur de lésions endothéliales pulmonaires. Enfin, très récemment, une étude a montré que la perfusion intraveineuse de CSM était sûre, bien tolérée, et réduisait le niveau d'expression de TNF- α chez des patients de réanimation, présentant une pneumonie sévère liée au SRAS-CoV-2 (Leng et al. Aging and Disease, 2020).

Si globalement toutes les CSM présentent des caractéristiques communes quel que soit leur tissu d'origine, les plus fortes productions de facteurs biologiquement actifs correspondent aux CSM de la gelée de Wharton du cordon ombilical (Romanov et al. Bull Exp Biol Med. 2019) qui ont de surcroît l'avantage de pouvoir être produites en quantité importante, permettant la fabrication de « banques » de cellules congelées et donc utilisables rapidement pour la prise en charge des patients. Le cordon ombilical est un tissu riche en CSM auxquelles les puissants effets trophiques, anti-inflammatoires et immuno-modulateurs de leur sécrétome confèrent un potentiel thérapeutique particulièrement élevé. Ces cellules ont fait l'objet de nombreux essais cliniques (revus dans [Li et al., Expert Opin Biol Ther. 2015] et l'analyse du registre ClinicalTrials.gov en février 2020 en recense 67 en cours. Si ces études diffèrent par la variété des pathologies impliquées (cérébrales, inflammatoires, ostéo-articulaires, cardiaques et pulmonaires notamment), elles ont en commun la démonstration d'une très bonne tolérance (Thomson et al. EClinical Medicine, 2020).

1.4 Description de la population à étudier et justification de son choix

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral ni immunomodulateur permettant de contrôler le SDRA associé au SARS CoV-2. Compte-tenu de l'expansion quotidienne de la pandémie (10 000 nouveaux cas, avec 500 décès supplémentaires par jour), il est urgent d'évaluer de nouvelles thérapies permettant de contrôler l'inflammation aiguë pulmonaire induite par le virus. Les CSM issues de cordon sont prometteuses chez des patients présentant un SDRA associé au SARS CoV2, et ce, dans les 96 premières heures du diagnostic établi. Cette période correspond à la phase aiguë la plus inflammatoire de la maladie, qui représente probablement celle avec le plus haut potentiel de réponse à une thérapie immunomodulante.

1.5 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux

Le Médicament de Thérapie Innovante (MTI) expérimental est composé de cellules souches/stromales mésenchymateuses (CSM) allogéniques, isolées à partir de la gelée de Wharton de cordons ombilicaux (CO) humains et amplifiées *in vitro* par culture cellulaire en 2D (CSM-CO). La description du médicament expérimental est détaillée chapitre 7.

Le placebo sera constitué de 150 ml de solution de NaCl 0.9% pour administration intraveineuse.

1.6 Description et justification de la posologie, de la voie d'administration, du schéma d'administration et de la durée de traitement.

La posologie totale choisie est de 3.10^6 CSM-CO par kilogramme de poids (sans excéder la dose correspondant à un poids de 80 kg) répartie selon le schéma suivant :

- 1.10^6 CSM-CO / kg à J1 de l'inclusion du patient
- 1.10^6 CSM-CO / kg à J3 de l'inclusion du patient
- 1.10^6 CSM-CO / kg à J6 ($\pm 1j$) de l'inclusion du patient

Cette posologie (3.10^6 CSM-CO par kilogramme) se base sur les données de posologies moyennes utilisées colligées dans une récente revue de la littérature étudiant 20 études cliniques de phase I/II ayant inclus plus de 500 patients (Kabat et al. Stem Cell TM 2020). Dans ces études, les posologies de CSM utilisées à des fins thérapeutiques s'étendaient de 70 à 190.10^6 par patient, avec une posologie consensuelle de dose minimale efficace de 100 à 150.10^6 par patient. La tolérance et la sécurité d'administration de ces posologies étaient bonnes, y compris pour les posologies maximales. Les posologies inférieures à 70.10^6 ou supérieures à 200.10^6 par patient étaient potentiellement moins efficaces, suggérant une courbe dose-effet en U inversée (Kabat et al. Stem Cell TM 2020). Plus spécifiquement, les études ayant testé les CSM dans le SDRA ont utilisé des posologies allant de 1.10^6 CSM-CO / kg à 10.10^6 CSM-CO/kg. La tolérance clinique et la sécurité d'emploi ont là encore été excellentes, dans ces conditions de patients hospitalisés en réanimation, intubés-ventilés, avec défaillances d'organes, et présentant donc un SDRA. Même si une tendance à un effet biologique plus marqué (sur l'angiopoïétine-2) a été observée dans l'étude STRAT II pour une posologie particulièrement élevée (10.10^6 CSM-CO / kg), la balance bénéfice-risque ne semble pas en faveur de l'usage de cette posologie. Le choix de la dose totale de 3.10^6 /kg équivaut à une dose moyenne pour un poids moyen d'un adulte de 70 kg à 210.10^6 de CSM-CO représentant un compromis optimal entre les données générales des études publiées dans des pathologies diverses (Kabat et al. Stem Cell TM 2020) et celles spécifiquement publiées dans le domaine du SDRA. De plus cette dose tient compte d'une majoration de la posologie totale induite par le schéma séquencé *versus* un schéma en une administration unique (Kabat et al. Stem Cell TM 2020).

Le schéma de répartition de la posologie globale sur 5 jours (J1 – J3 – J6 ($\pm 1j$)) repose sur l'hypothèse de travail initiale selon laquelle le traitement immunomodulateur serait le plus efficace lors de la phase hyperinflammatoire de la maladie, c'est-à-dire la première semaine. Cette phase de SDRA correspond à la phase exsudative, classiquement décrite dans le processus de SDRA, mais également à l'orage cytokinique, plus spécifiquement décrit dans le cadre du SDRA associé au SARS-CoV2. Concernant la pharmacocinétique des CSM-CO, nous trouvons dans la littérature des schémas thérapeutiques divers avec une administration unique de la dose totale ou des schémas fractionnés sur plusieurs injections. Les données les plus récentes montrent une clairance rapide sur quelques jours des CSM administrées par voie intraveineuse (Kabat et al. Stem Cell TM 2020), et suggèrent donc un séquençage de la dose thérapeutique en plusieurs injections de la dose minimale efficace à intervalle régulier (KABAT Stem Cell TM 2020). Les intervalles séparant les administrations des CSM décrits dans la littérature sont divers, en général de l'ordre de 2 à plusieurs jours.

La voie intraveineuse (IV) a été choisie car c'est celle le plus fréquemment utilisée dans les études cliniques publiées, avec la meilleure balance bénéfice-risque a priori. Cette voie d'administration permet aux CSM-CO d'atteindre rapidement la circulation pulmonaire, l'organe cible dans notre étude. Par ailleurs, la voie artérielle représente une voie invasive sans plus-value thérapeutique, et la voie intratrachéale représente un risque important compte-tenu du degré d'hypoxémie présentée par les patients inclus dans l'étude.

1.7 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

La progression de l'épidémie mondiale de la maladie liée au nouveau coronavirus est rapide, et les cas critiques hospitalisés en réanimation pour SARS-CoV2 sont nombreux. Leur augmentation est actuellement dans sa phase exponentielle. Les phénomènes de saturation des lits de réanimation et de débordement des infrastructures sanitaires observés en Chine et en Italie montrent l'urgence de la situation. Au jour du 14 mars 2020, la capacité nationale de lits en réanimation n'est pas encore saturée mais diminue progressivement. Notre objectif est de démontrer que l'administration intraveineuse répétée de cellules stromales issues de la gelée de Wharton du cordon ombilical lors de la phase précoce (première semaine) du SDRA associée au SARS-CoV2 permettra d'accélérer sa guérison avec une amélioration de l'oxygénation, une réduction des durées de ventilation mécanique et de sevrage ventilatoire et donc des durées de séjour en réanimation. Il existe une présomption forte en faveur de cette efficacité qui pourrait bénéficier directement aux patients inclus traités. En tout état de cause, la connaissance acquise au cours de cette étude bénéficiera aux futurs patients quels que soient les résultats de l'étude.

Les cellules identiques à celles de l'essai ont déjà été utilisées dans de nombreux essais thérapeutiques, dont un, à l'hôpital Saint-Louis, dans le lupus et une autre indication de nature compassionnelle avec une excellente tolérance clinique et une bonne sécurité d'emploi. Il n'avait notamment pas été observé de réactions allergiques, de fièvre ou de frissons lors de la perfusion du traitement. Le monitoring des anticorps anti-HLA n'avait pas non plus retrouvé d'événement d'immunisation contre les cellules injectées. Le suivi du traitement a prévu de monitorer précisément ces différents points.

Les principaux risques potentiels de la participation à cette étude sont ceux liés à l'administration du médicament expérimental. Il existe d'autres risques mineurs associés à certaines procédures détaillées ci-dessous.

Risques cardiovasculaires et respiratoires :

L'occlusion transitoire de la microcirculation pulmonaire avec des CSM-CO administrées par voie intraveineuse pourrait être associée à une baisse de la pression artérielle systémique, une augmentation de la dose nécessaire de vasopresseurs, une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la concentration artérielle en dioxyde de carbone ou une baisse de l'oxygénation. Comme indiqué ci-dessous, les patients seront surveillés en permanence pendant la perfusion afin de détecter ces signes/symptômes. La perfusion sera interrompue si certains critères cliniques préétablis sont remplis ou si le praticien clinicien en charge du patient suspecte une altération de l'hémodynamique ou de l'oxygénation.

Risques de réactions transfusionnelles :

Les effets secondaires potentiels connus de la transfusion de produits sanguins sont notamment une fièvre ou des frissons transitoires. Conformément aux exigences réglementaires établies, les parturientes donneuses de cordons sont soumises à un dépistage préalable des infections virales (cf. chapitre : 7.1 Description du médicament de thérapie innovante expérimental : CSM-CO), ce qui réduit le risque de transmission d'agents transmissibles à partir du médicament expérimental.

Les patients peuvent présenter des réactions transfusionnelles plus graves, mais celles-ci sont extrêmement rares. Une surveillance attentive pendant la perfusion sera mise en place pour détecter les signes d'une réaction transfusionnelle (urticaire ou éruption cutanée, bronchospasme) et des médicaments seront disponibles afin de traiter une potentielle réaction de type transfusionnel.

Risques associés aux prélèvements sanguins :

Tous les patients feront l'objet d'une prise de sang à des fins de recherche (dosage de biomarqueurs). La plupart des prélèvements sanguins seront effectués par le biais de cathéters artériels ou veineux centraux préalablement mis en place dans le cadre de la prise en charge standard du patient présentant un SDRA en réanimation. Les risques de prise de sang par voie percutanée sont mineurs et incluent les saignements, des ecchymoses et des infections.

Risques associés à la reproduction :

Il peut exister un risque non attendu pour l'enfant lors du troisième trimestre de grossesse, ou chez le nouveau-né non sevré. Les femmes enceintes et allaitantes sont exclues de la recherche.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif principal

Évaluer par rapport à un placebo l'effet de l'administration par voie intraveineuse de cellules stromales mésenchymateuses humaines dérivées du cordon ombilical (CSM-CO) sur l'amélioration de l'oxygénation chez les patients atteints de SDRA lié au SRAS-CoV2.

2.2 Objectifs secondaires

- La sécurité et la tolérance de CSM-CO
- L'effet de CSM-CO sur :
 - la mortalité et le nombre de jours sans ventilation
 - le nombre de jours sans hospitalisation en réanimation
 - les échanges gazeux et la mécanique ventilatoire
 - le nombre de séances de décubitus ventral pratiqué en réanimation
 - la survenue de défaillance d'organes
 - les biomarqueurs inflammatoires
 - l'état de santé et la qualité de vie à 1 an

2.3 Objectif de toute étude ancillaire éventuelle

- Néant

3 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

3.1 Critères d'évaluation de la recherche

3.1.1 Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal est l'évolution du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre le début du traitement et J7.

3.1.2 Critères d'évaluation secondaires

- la durée de ventilation mécanique,
- la durée de sevrage de la ventilation mécanique,
- le nombre de séances de décubitus ventral,
- la mortalité,
- la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital,
- le nombre de défaillances d'organes,
- l'inflammation aiguë systémique,
- index d'oxygénation et le score de lésion pulmonaire,
- La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la PaCO_2 , la compliance respiratoire, la pression motrice, le pH sanguin quotidien de J0 à J14
- nombre de jours entre la randomisation et le premier jour où le patient présente les critères de sevrabilité ventilatoire,

- nombre de jours séparant la randomisation de l'obtention d'un ratio PaO₂/FiO₂ > 200 en dehors de séances de décubitus ventral,
- nombre de jours séparant la randomisation de l'obtention d'un ratio PaO₂/FiO₂ > 300 en dehors de séances de décubitus ventral,
- aire sous la courbe de l'évolution du ratio PaO₂/FiO₂ de la randomisation à J7, puis J14 en dehors de séances de décubitus ventral,
- durée passée avec une FiO₂ > 80% dans les 14 premiers jours),
- niveau de PEEP (pression expiratoire positive) (temps passé avec une PEEP > 10 cmH₂O dans les 14 premiers jours),
- score de SOFA à J0, J1, J3, J5, J7 et J14
- nombre de jours vivant sans défaillance d'organes (définie par les SOFA, Sequential Organ Failure Assessment) à J28,
- nombre de jours vivant sans ventilation mécanique à J28,
- délai d'amélioration clinique (temps pour réduire de 2 points le grade clinique défini selon 6 grades : 1 = sortie de réanimation, 2 = hospitalisation sans oxygène, 3 = hospitalisation sans ventilation non invasive (VNI) ni haut débit nasal d'oxygène (HNO), 4 = réanimation avec VNI et/ou HNO, 5 = réanimation avec ventilation invasive et/ou ECMO, 6 = décès),
- mortalité à J28,
- dose cumulée de sédatifs,
- dose cumulée de curares (en dehors de ceux utilisés pour l'induction),
- qualité de vie à 6 mois et 12 mois (questionnaire EQ5D),
- nombre d'évènements indésirables relatifs à l'administration des CSM (cellules stromales mésenchymateuses)
- évènements immédiats associés à la perfusion de CSM-CO dans les 6 heures suivant la perfusion de CSM-CO
- évènements associés à la perfusion de CSM-CO dans les 24 heures suivant chaque perfusion à J1, J3 et J6 (±1j)
- évènements associés à la perfusion de CSM-CO de J1 à 14
- biomarqueurs spécifiques à J0, J2, J4, J7 et J14 :
 - angiopoïétine 2, facteur von Willebrand (lésion endothéliale)
 - IL1, IL2, IL6, IL 8, TNFalpha (cytokines inflammatoires)
 - IL10, IL1Ra, TGF-beta
 - sRAGE, SP-A, SP-D (lésions épithéliales alvéolaires)
 - angiopoïétine 1, KGF
- Anticorps anti-HLA (J0, J14 et M6)
- Examen clinique (TDM thoraco-pulmonaire et EFR) et qualité de vie à 6 et 12 mois : questionnaire EQ5D-3L et SF-36

3.2 Description de la méthodologie de la recherche

3.2.1 Plan expérimental

L'étude STROMA-COV est un essai clinique multicentrique, randomisé, comparatif, en groupes parallèles, mené en double insu, comparant l'adjonction d'un traitement intraveineux de cellules stromales mésenchymateuses humaines à l'administration d'un placebo, en sus de la prise en charge standard, dans le SDRA associé au SARS-CoV2.

La randomisation des sujets sera faite selon un ratio 1:2 (20 patients traités par cellules stromales mésenchymateuses, pour 40 sous placebo).

Après confirmation du diagnostic du SDRA associé au SARS-CoV2 évolutif depuis moins de 96 heures (PCR 2019-nCoV positive, et critères de SDRA selon BERLIN), et vérification de l'absence de critères de non inclusion et de présence des critères d'inclusion, le consentement du référent désigné sera recueilli s'il est présent. En cas d'absence, compte-tenu du contexte d'urgence thérapeutique, le patient sera inclus sur décision de l'investigateur. Dans ce dernier cas, le consentement du patient pour la poursuite du protocole devra être recueilli dès que possible.

3.2.2 Nombre de centres participants

L'étude multicentrique nationale sera réalisée dans 7 centres Parisiens suivant :

- Centres recruteurs

- Réanimation Chirurgicale Polyvalente Gaston Cordier – Hôpital Pitié Salpêtrière
- Réanimation Chirurgicale Polyvalente Husson Mourier – Hôpital Pitié Salpêtrière
- Réanimation MIR EOLE – Hôpital Pitié Salpêtrière
- Réanimation MIR Institut de Cardiologie – Hôpital Pitié Salpêtrière
- Réanimation Neurologique Médicale – Hôpital Pitié Salpêtrière
- Réanimation Chirurgie cardiaque – Hôpital Pitié Salpêtrière
- Réanimation MIR – Hôpital Européen Georges Pompidou

- Centres non recruteurs

- Centre MEARY de thérapie cellulaire et génique de l'AP-HP, Hôpital Saint Louis (production et surveillance qualité du médicament expérimental)
- Unité de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Louis (production du médicament expérimental)
- Centre d'investigation clinique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Pr C Funck-Brentano) (consultation de suivi des patients à 6 et 12 mois)

3.2.3 Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

n° centre (3 positions numériques) – n°ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

3.2.4 Randomisation

La randomisation sera réalisée de manière centralisée à l'aide d'un CRF électronique géré par le système informatique Cleanweb sur un serveur sécurisé.

La randomisation sera réalisée avec stratification prenant en compte l'âge (≤ 70 ans vs > 70) et le score SOFA à l'admission (≤ 11 vs > 11).

3.2.5 Modalités de mise en insu et dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l'insu

La préparation du traitement à l'étude (CSM-CO ou placebo de CSM-CO) sera effectuée par le Centre MEARY de thérapie cellulaire et génique de l'AP-HP, Hôpital Saint-Louis dans des conditions d'asepsie strictes. Les poches de CSM-CO et de placebo seront conditionnées, étiquetées et dispensées à l'identique afin de maintenir l'insu. Ni l'investigateur ni le médecin en charge du patient ne connaîtront le bras de traitement attribué.

3.2.6 Procédures de levée de l'insu, le cas échéant

La levée d'insu en cours d'étude est une procédure réalisée de manière exceptionnelle qui consiste à révéler le code de traitement d'un sujet. Cette procédure est généralement réalisée une fois l'étude terminée.

La levée d'insu sera demandée pour toute raison considérée comme indispensable par le médecin investigateur sur appel :

- Durant les jours ouvrés (du lundi au vendredi de 9h à 17) : à la DRCI auprès du référent projet de la DRCI dont les coordonnées figurent en page de garde du protocole
- En dehors des jours et horaires ouvrés : au centre antipoison de l'hôpital Fernand Widal, Téléphone : 01 40 05 48 48.

4 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

4.1 Visite d'inclusion / randomisation (J0)

En réanimation, le médecin réanimateur en charge du patient examine le patient, recueille les données anamnestiques permettant de vérifier la présence des critères d'inclusion et d'identifier d'éventuels critères de non inclusion. Il vérifie notamment d'emblée la positivité de la PCR COVID-19 concernant le patient potentiellement incluable dans l'étude. Le médecin vérifie également qu'il s'agit bien d'un SDRA datant de moins de 4 jours (96 heures).

- **Information et consentement**

Après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion l'investigateur recueillera le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche.

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
<ul style="list-style-type: none"> • La personne qui se prête à la recherche si elle est capable de comprendre le consentement « patient » • La personne de confiance si le(la) patiente n'est pas en état de consentir, « consentement proche » • Le(la) patient(e) dès que son état permet de consentir, « consentement de poursuite » 	L'investigateur principal ou collaborateur médecin déclaré et formé à la recherche	<ul style="list-style-type: none"> • Visite d'inclusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Visite d'inclusion

Une description détaillée des modalités d'information et de recueil du consentement est fournie au chapitre « aspects éthiques et légaux ».

En pratique, le consentement sera recherché comme suit :

1/ Si le patient est capable de consentir, l'investigateur obtiendra un consentement écrit du patient après délivrance d'une information éclairée ;

2/ Si le patient n'est pas capable de consentir, l'investigateur obtiendra un consentement écrit de la famille, du proche ou de la personne de confiance (article L1122-1-3 du code de la santé publique) ;

3/ Si le patient n'est pas capable de consentir et en l'absence de la famille, du proche et de la personne de confiance au moment de la validation des critères de sélection, le patient sera inclus en situation d'urgence (article L1122-1-3 du code de la santé publique).

Dans les cas 2/ et 3/, un consentement de poursuite sera obtenu auprès du patient, dès que ce dernier aura recouvré la capacité de consentir si celle-ci intervient avant sa fin de participation (M12).

Dans le cas 3/, si le patient n'est pas capable de consentir, un consentement de poursuite sera obtenu auprès de la famille, du proche ou de la personne de confiance. Un consentement de poursuite pourra être obtenu auprès du patient dès que ce dernier aura recouvré la capacité de consentir si celle-ci intervient avant sa fin de participation (M12).

Les examens réalisés et les données recueillies à l'inclusion seront les suivants :

- **Bilan biologique** : β -HCG pour les femmes en âge de procréer, bilan hématologique (NFS-plaquettes), bilan biochimique (ionogramme-urée glycémie, créatinine, calcémie, bilan

hépatique) gazométrie artérielle, hémostase (plaquettes, TP, TCA, D-dimères), **dosage des anticorps anti-HLA et dosages de biomarqueurs spécifiques :**

- Angiopoïétine 2, facteur von Willebrand (lésion endothéliale)
 - IL1, IL2, IL6, IL 8, TNF alpha (cytokines inflammatoires)
 - IL10, IL1Ra, TGF-beta
 - sRAGE, SP-A, SP-D (lésions épithéliales alvéolaires)
 - Angiopoïétine 1, KGF
- **Bilan clinique** comprenant antécédents, histoire de la maladie, traitements concomitants, examen physique et paramètres vitaux, score SOFA, critères de BERLIN, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).
 - **Bilan para-clinique** comprenant : radio thorax ou échographie pulmonaire ou scanner thoracique, oxymétrie.

La visite d'inclusion correspondra à la visite de randomisation. Les patients remplissant les critères d'éligibilité seront randomisés dans l'un des 2 bras de traitement (CSM-CO ou placebo).

4.2 Visites de suivi de la recherche

- **V1 (J1)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Biologie : PCR COVID-19 sérique

Administration du traitement expérimental : CSM-CO : 1 Million / kg (150 mL) par voie intraveineuse ou Placebo : NaCl 0.9% (150 mL) par voie intraveineuse

Dans les 6 premières heures suivant l'administration du traitement : monitoring et surveillance de survenue d'un événement associé à la perfusion (cardiovasculaire, respiratoire, allergique).

- **V2 (J2)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle et dosages de **biomarqueurs spécifiques** :

- Angiopoïétine 2, facteur von Willebrand (lésion endothéliale)
 - IL1, IL2, IL6, IL 8, TNFalpha (cytokines inflammatoires)
 - IL10, IL1Ra, TGF-beta
 - sRAGE, SP-A, SP-D (lésions épithéliales alvéolaires)
 - Angiopoïétine 1, KGF
- **V3 (J3)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Avant l'administration du traitement :

- **Clinique** : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

- **Biologie** : gazométrie artérielle.

Administration du traitement expérimental : CSM-CO : 1 Million / kg (150 mL) par voie intraveineuse ou Placebo : NaCl 0.9% (150 mL) par voie intraveineuse

Dans les 6 premières heures suivant l'administration du traitement : monitoring et surveillance de survenue d'un événement associé à la perfusion (cardiovasculaire, respiratoire, allergique)

- **V4 (J4)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle et **dosages de biomarqueurs spécifiques** :

- Angiopoïétine 2, facteur von Willebrand (lésion endothéliale)
- IL1, IL2, IL6, IL 8, TNFalpha (cytokines inflammatoires)
- IL10, IL1Ra, TGF-beta
- sRAGE, SP-A, SP-D (lésions épithéliales alvéolaires)
- Angiopoïétine 1, KGF

- **V5 (J6 (±1j))** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Avant l'administration du traitement :

- **Clinique** : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).
- **Biologie** : gazométrie artérielle, hémostase (plaquettes, TP, TCA, D-dimères).

Administration du traitement expérimental : CSM-CO : 1 Million / kg (150 mL) par voie intraveineuse ou Placebo : NaCl 0.9% (150 mL) par voie intraveineuse

Dans les 6 premières heures suivant l'administration du traitement : monitoring et surveillance de survenue d'un événement associé à la perfusion (cardiovasculaire, respiratoire, allergique)

- **V6 (J6)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle, hémostase (plaquettes, TP, TCA, D-dimères).

- **V7 (J7)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle, PCR COVID-19 sérique et **dosages de biomarqueurs spécifiques**:

- Angiopoïétine 2, facteur von Willebrand (lésion endothéliale)
- IL1, IL2, IL6, IL 8, TNFalpha (cytokines inflammatoires)
- IL10, IL1Ra, TGF-beta
- sRAGE, SP-A, SP-D (lésions épithéliales alvéolaires)
- Angiopoïétine 1, KGF

- **V8 à V13 (J8 à J13)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle, hémostase (plaquettes, TP, TCA, D-dimères).

- **V14 (J14)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle, **dosage des anticorps anti-HLA** et **dosages de biomarqueurs spécifiques** :

- Angiopoïétine 2, facteur von Willebrand (lésion endothéliale)
- IL1, IL2, IL6, IL 8, TNFalpha (cytokines inflammatoires)
- IL10, IL1Ra, TGF-beta
- sRAGE, SP-A, SP-D (lésions épithéliales alvéolaires)
- Angiopoïétine 1, KGF

- **V15 à V27 (J15 à J27)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs.

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle, hémostase (plaquettes, TP, TCA, D-dimères).

- **V28 (J28)** : en réanimation, dans les 7 centres recruteurs

Clinique : statut ventilé ou non, statut décédé ou non, fraction inspirée en Oxygène, pression de plateau, pression motrice et compliance quasi-statique (mécanique ventilatoire sur le respirateur au lit du patient).

Biologie : gazométrie artérielle, hémostase (plaquettes, TP, TCA, D-dimères).

- **V29 (J180 ou M6)** : au Centre d'investigation clinique (CIC) de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière

Clinique : examen clinique du patient, TDM thoraco-pulmonaire et épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

Biologique : dosage des anticorps anti-HLA

Questionnaire de qualité de vie : SF-36, EQ5D.

- **V30 (J360 ou M12)** : au Centre d'investigation clinique (CIC) de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière

Clinique : examen clinique du patient, TDM thoraco-pulmonaire.

EFR si anomalies détectées lors de la réalisation de cet examen à la visite V29 (M6).

Questionnaire de qualité de vie : SF-36, EQ5D.

4.3 Visite de fin de la recherche

La visite V30 correspond à la visite de fin de recherche.

4.4 Durée prévue de participation des personnes, description de la chronologie et de la durée de la recherche.

Durée de la période d'inclusion	2 mois
Durée de participation des sujets, dont :	
• Durée maximale entre la sélection et l'inclusion	NA
• Durée du traitement :	5 jours
• Durée du suivi :	12 mois
Durée totale de la recherche :	14 mois

4.5 Tableau récapitulatif de la chronologie de la recherche – Distinction soin /recherche

Visite	Inclusion /Randomisation	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8 à V13	V14	V15 à V27	V28	V29	V30
Jours	J0	J1	J2	J3	J4	J6 (±1j)	J6	J7	J8 à J13	J14	J15 à J27	J28	J180 ou M6	J360 ou M12
Variation			± 3h	± 3h	± 3h	± 3h							± 15j	± 15j
Clinique														
Hospitalisation Réanimation		X												
Ou infirmier délocalisé			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Consultation médicale													X	X
Remise de la notice d'information et du consentement	X													
Consentement informé et signé	X													
Antécédents médicaux	O													
Histoire de la maladie	O													
Examen physique	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	X	X
Poids, taille et calcul IMC		X												
Paramètres vitaux (scope, tension artérielle, température, oxymétrie)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
Relevé des traitements concomitants	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
EIG/EING		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Critères de sélection	X													
Randomisation	X													
Oxygénation : PaO2/FIO2	O		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
TDM thoraco-pulmonaire													X	X
Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR)													X	X ¹
Questionnaire : SF-36, EQ5D													X	X
Biologie														

Visite	Inclusion /Randomisation	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8 à V13	V14	V15 à V27	V28	V29	V30
Jours	J0	J1	J2	J3	J4	J6 (±1j)	J6	J7	J8 à J13	J14	J15 à J27	J28	J180 ou M6	J360 ou M12
Variation			± 3h	± 3h	± 3h	± 3h							± 15j	± 15j
Béata-HCG pour les femmes en âge de procréer	X													
Bilan hématologique (NFS - plaquettes)	O					O	O	O	O	O	O	O		
Ionogramme sanguin, créatinine, glycémie, calcémie	O					O	O	O	O	O	O	O		
Bilan hépatique (Bilirubine, ASAT, ALAT, GGT)	O					O	O	O	O	O	O	O		
Hémostase : plaquettes, TP, TCA, D-dimères	O					O	O	O	O	O	O	O		
PCR COVID-19 sérique		X						X						
Biomarqueurs spécifiques	X		X		X			X		X				
Anticorps anti-HLA		X				X							X	
Volume/jour prélèvements sanguins (ml)	23	58				65		65		65				
Volume cumulé prélèvements sanguins (ml)	23	81				146		211		276				
Traitement Expérimental														
Dispensation		X		X		X								
Administration de CSM-CO à 1 million/kg ou placebo		X		X		X								

* Légende : Modalité prise en charge patient - Inclusion - Sécurité - Efficacité - Traitement – X « en gras »actes spécifiques de la RBM – O actes liés aux soins

X¹ : EFR à réaliser si anomalies détectées à l'examen réalisé à M6

4.6 Collection Biologique

Les échantillons (sérum) issus des prélèvements sanguins réalisés dans le cadre de la recherche à J0, J2, J4, J7, J14 feront l'objet d'une collection biologique.

Pendant la recherche, la collection sera conservée à la Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière sous la responsabilité de Pr Jean-Marc LACORTE. Les échantillons de sérum seront conservés à -80 C pendant la durée de la recherche.

À la fin de la recherche, les échantillons seront conservés dans les mêmes conditions à la Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière sous la responsabilité de Pr Jean-Marc LACORTE pendant une durée de 5 ans.

À l'issue de la recherche, Les échantillons pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole pouvant se révéler intéressantes dans le cadre de pathologies portant sur l'inflammation pulmonaire et sa résolution en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le patient ne s'y soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement.

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche [et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

Type de prélèvement	Quantité	Lieu de conservation (nom et structure)	Responsable de la collection (nom et structure)	Finalité de la collection	Durée de la conservation	Devenir (destruction, ...)
Sérum	5 micro-tubes	PRB Hôpital Pitié-Salpêtrière	Pr Jean-Marc LACORTE	Analyses ultérieures	5 ans	Conservation

5 CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Critères d'inclusion

- Homme ou femme de plus 18 ans
- Intubé et ventilé
- Infection par le SARS-coV2 confirmée par RT-PCR
- Présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) datant de moins de 96 heures, défini selon la définition de Berlin*
- Obtention du consentement écrit du patient ou d'un parent/proche/personne de confiance. En cas d'absence du parent/proche/personne de confiance, le patient peut être inclus en procédure d'urgence par le médecin investigateur en charge patient.
- Bénéficiaire d'un régime français de sécurité sociale (hormis AME)

* *Critères de BERLIN:*

Acute onset (defined below) of:

- Chest imaging: Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
- Origin of edema Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
- Oxygenation
 - Mild $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - Moderate $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - Severe $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

5.2 Critères de non inclusion

- Cancer évolutif, ou traité depuis moins de 2 ans
- Fibrose pulmonaire
- Hypertension artérielle pulmonaire de classe III ou IV (classification de l'OMS)
- Antécédent d'allergie ayant nécessité un traitement désensibilisant spécifique
- Embolie pulmonaire datant de moins de 3 mois
- Assistance de type ECMO veino-veineuse ou veino-artérielle
- Immunodépression (immunosuppresseurs ou corticoïdes à dose immunosuppressive : $\geq 10\text{mg/j}$ équivalent prednisolone)
- Présence de toute tumeur maligne active (autre qu'un cancer de la peau non-mélanome) qui a nécessité un traitement au cours des 2 dernières années

- Toute autre maladie ou affection irréversible pour laquelle la mortalité à 6 mois est estimée à plus de 50%
- Insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh > 12)
- Maladie respiratoire chronique sévère avec une PaCO₂ > 50 mm Hg ou l'utilisation d'oxygène à domicile
- Patient transplanté d'organes
- Patient avec limitations thérapeutiques actives
- Patient moribond avec décès prévisible dans les 48 heures
- Aucune intention / réticence à suivre une stratégie de ventilation protectrice des poumons ou un protocole de gestion des fluides
- Enceinte ou allaitante
- Patient inclus dans une autre étude COVID-19 de catégorie Jardé 1 et 2
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative

5.3 Modalités de recrutement

Les patients hospitalisés en réanimation remplissant les critères d'inclusion sans critères de non inclusion seront inclus.

La durée prévisionnelle de recrutement sera de 2 mois. Le nombre de sujets prévus à recruter est de 60. La durée de l'étude sera de 14 mois. Sept centres participeront à l'étude. En conséquence, le nombre de sujets à recruter par centre sera de 4 à 5 par mois.

La modalité de recrutement est présentée dans le tableau ci-dessous.

	<i>Nombre de sujets</i>
<i>Nombre total de sujets sélectionnés</i>	60
<i>Nombre de centres</i>	7
<i>Période d'inclusion (mois)</i>	2
<i>Nombre des sujets / centre</i>	8 à 9
<i>Nombre de sujets / centre / mois</i>	4 à 5

5.4 Règles d'arrêt

5.4.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement de la recherche

Les critères d'arrêt prématuré définitif du traitement de la recherche sont les suivants :

A) Retrait du consentement

En cas de retrait du consentement, les données déjà recueillies du patient pourront être utilisées sauf si ce patient exprime son opposition à leur utilisation.

B) Arrêt prématuré du médicament à l'étude

Ces patients seront analysés en intention de traiter c'est-à-dire dans le bras d'étude déterminé par la randomisation. Il leur sera proposé le même suivi que les patients ayant reçu l'intégralité du traitement prévu avec un suivi jusqu'à 12 mois.

Les raisons de l'arrêt prématuré du médicament à l'étude et du placebo doivent être enregistrées dans l'eCRF et peuvent inclure les raisons suivantes :

Pendant la perfusion du traitement à l'étude

- Présence d'un tableau clinique compatible avec une incompatibilité transfusionnelle ou une infection liée à la transfusion (urticaire, bronchospasme...)

Dans les 6 H suivant la perfusion du médicament à l'étude

- Survenue d'une instabilité hémodynamique nécessitant l'initiation de noradrénaline ≥ 2 mg/h ; ou diminution de la pression artérielle obligeant une augmentation de la dose de noradrénaline ≥ 2 mg/h par rapport à sa valeur initiale
- Survenue d'une tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque
- Survenue d'une hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 60 mmHg ou $\geq 50\%$ de sa valeur avant la perfusion

Pendant la période du traitement de J1 à J7

- Survenue d'une embolie pulmonaire massive avec retentissement hémodynamique
- Aggravation de l'oxygénation artérielle avec hypoxémie sévère non expliquée par l'évolution de la maladie et nécessitant la mise en place d'une ECMO VV.

C) Perte de vue

En cas de perte de suivi des patients, les données du patient peuvent être utilisées.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'investigateur doit :

- Documenter la ou les raison(s)
- Recueillir les critères d'évaluation au moment de l'arrêt de participation à la recherche, si le sujet est d'accord
- Prévoir un suivi du sujet, notamment en cas d'effet indésirable grave

En cas d'évènements indésirables graves, ils devront être notifiés par l'investigateur au promoteur et faire l'objet d'un suivi pendant les 28 jours suivant l'arrêt prématuré du traitement. La notification d'évènement indésirable grave sera transmise par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr) au promoteur. L'évènement indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution. Si un comité de surveillance indépendant a été constitué, ce dernier pourra préciser et/ou valider les modalités du suivi.

5.4.2 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche

L'arrêt de participation d'un sujet ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas d'évènements indésirables graves lors de l'arrêt prématuré du traitement et de participation à la recherche du patient : cf. paragraphe 6.4.1

Les raisons de l'arrêt prématuré de la recherche doivent être entièrement documentées dans le dossier médical du patient et dans l'eCRF. Tous les efforts doivent être faits pour compléter et rapporter les observations requises aussi complètement que possible.

Chaque patient ayant arrêté prématurément les traitements médicamenteux à l'étude doit subir des évaluations de fin de traitement le jour de l'arrêt. Le patient doit être contacté le jour 28, le jour 90 et à 1 an après la randomisation pour une évaluation de suivi.

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.
- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le documenter dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé
- En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées.

- En cas d'évènements indésirables graves, se reporter au § de vigilance correspondant

Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:

- Inefficacité
- Effet indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet
- Retrait explicite de consentement
- Perdu de vue

5.4.3 Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré de traitement

L'arrêt de participation d'un sujet ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas d'évènements indésirables graves lors de l'arrêt prématuré du traitement et de participation à la recherche du patient : cf. paragraphe 6.4.1

5.4.4 Modalités de remplacement de ces sujets, le cas échéant

Les sujets ayant arrêté prématurément leur participation à la recherche ne seront pas remplacés. Les données seront incluses de l'analyse sauf objection par écrit du sujet à leur utilisation.

5.4.5 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) peuvent interrompre prématurément de façon temporaire ou définitive toute ou une partie de la recherche, suite aux recommandations d'un Comité de Surveillance Indépendant dans les situations suivantes:

- en premier, en cas d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS) dans un bras de traitement ou d'un déséquilibre des effets indésirables graves entre les 2 bras de traitements, nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche.
- des faits imprévus, de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

Dans tous les cas d'arrêt d'une recherche, les sujets inclus dans la recherche doivent être suivis jusqu'à la fin de leur participation, comme prévu par le protocole.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche pour des raisons de sécurité, la décision et la justification sont transmises par le promoteur AP-HP dans un délai de 15 jours à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP, accompagné des recommandations du Comité de Surveillance Indépendant dans le cadre d'une modification substantielle.

6 TRAITEMENT(S) ADMINISTRE(S) AUX PERSONNES SE PRÉTANT À LA RECHERCHE

6.1 Description du médicament de thérapie innovante expérimental : CSM-CO

Le médicament expérimental est un médicament de thérapie cellulaire somatique composé d'une suspension de cellules souches/stromales mésenchymateuses (CSM) allogéniques, isolées à partir de la gelée de Wharton de cordons ombilicaux (CSM-CO) humains et amplifiées in vitro.

La fabrication du MTI expérimental sera effectuée en deux phases :

- La première phase correspondra à l'utilisation de CSM-CO issues du stock de CSM-CO de l'essai clinique autorisé sous le numéro 170377A-13 (EudraCT 2017-001 400-29), ce qui nous permettra de disposer rapidement du produit pour les premiers patients.

- La deuxième phase consistera en la fabrication d'un stock de CSM-CO dédié à l'étude, ce qui permettra de prendre le relais pour traiter un nombre plus important de patients après utilisation de l'ensemble des produits issus de la première phase.

Un patient sera traité par 3 injections (J1-J3-J5) de CSM-CO à une dose de 1.106 CSM/kg par injection. Un même patient sera traité avec des CSM-CO issues du même stock (phase 1 ou 2) pour ses 3 injections.

Le procédé de fabrication sera réparti entre deux sites :

- Les étapes de congélation et conservation des produits intermédiaires ainsi que la production de la matière première à usage pharmaceutique (MPUP) seront réalisées au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTC) de l'Hôpital Saint Louis dirigée par le Pr Jérôme Larghero et autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) sous le numéro TC/16/O/014.

- La fabrication du MTI expérimental sera réalisée par la plateforme MTI de l'AP-HP (centre Méary de Thérapie Cellulaire et Génique), dirigé par le Pr Jérôme Larghero et autorisée pour la fabrication des MTI expérimentaux par l'ANSM sous le numéro TIE/19/O/001.

La substance active du MTI consiste en des CSM isolées de cordons ombilicaux humains. Les CSM-CO présentent in vitro une morphologie de cellules fibroblastiques. Leur phénotype répond aux critères définis par la société internationale de thérapie cellulaire (ISCT) à savoir une expression positive ($\geq 90\%$) des marqueurs CD73, CD90 et CD105 et l'absence d'expression ($\leq 2\%$) des marqueurs hématopoïétiques CD45, CD34, CD11b, CD19 et HLA-DR. La substance active fera l'objet des contrôles qualités suivants : numération, viabilité cellulaire, immunophénotypage selon les marqueurs de l'ISCT, caryotype, microbiologie, détection de mycoplasmes et d'endotoxines.

Les CSM-CO possèdent des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Ces mécanismes d'action ont été démontrés dans des modèles in vitro et in vivo, notamment par la synthèse de facteurs paracrines. Les CSM sont ainsi capables d'inhiber la prolifération et la cytotoxicité des lymphocytes T (CD4 + et CD8 +, ainsi que des cellules T naïves et mémoire), des lymphocytes B et des cellules Natural Killer (NK). De plus, les CSM inhibent la différenciation des monocytes en cellules dendritiques (DC), induisent la polarisation des macrophages pro-inflammatoires M1 en phénotype anti-inflammatoire M2 et diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF-alpha et l'IFN-gamma, alors qu'une augmentation des cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 et IL-4 a été observée. Enfin, les CSM présentent la propriété de migrer vers les sites inflammatoires. Ces données non-cliniques sont appuyées par plusieurs études cliniques, dans des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes telles que la sclérodémie systémique, le lupus érythémateux ou encore la maladie de Crohn. Au vu de la physiopathologie du SRAS à Covid-19, nous émettons l'hypothèse que l'administration intraveineuse de CSM-CO au cours de la phase initiale du SDRA pourrait contrôler l'inflammation, accélérer sa résolution et diminuer la morbi-mortalité associée.

Le produit fini est constitué d'une suspension cellulaire de CSM-CO dans un volume final de 150 mL de NaCl 0.9% / Albumine 0.5% et contiendra exactement la dose de 1.106 CSM/kg. Le produit fini sera libéré sur les critères et spécifications suivants : numération = dose 1.106CSM/kg ; viabilité $\geq 70\%$; microbiologie=négative (résultat à posteriori de l'administration).

La stabilité du produit sera de 4 heures à température ambiante (entre 18°C et 24°C).

Le médicament sera administré au patient par perfusion intraveineuse lente. Le volume final sera de 150 mL. Le clinicien injectera la totalité de la poche.

6.2 Description du ou des médicaments expérimentaux non MTI : Placebo

Le placebo sera constitué de 150 mL de solution de NaCl 0.9% pour administration intraveineuse.

Le placebo sera préparé par le centre Méary de Thérapie cellulaire et Génique. Le conditionnement, l'étiquetage et le circuit de dispensation seront en tous points similaires aux CSM-CO.

Le placebo sera administré au patient par perfusion intraveineuse lente. Le volume final sera de 150 mL. Le clinicien injectera la totalité de la poche.

6.3 Description des éléments de traçabilité qui accompagnent le ou les médicaments expérimentaux

Le produit fini sera accompagné d'une notice d'injection et des documents de traçabilité (transport, réception et administration) et étiquetée.

	<p>Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique Hôpital Saint-Louis, Bâtiment MEARY, 1^{er} étage 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris Tel : 01.71.20.75.34 – Fax : 01.71.20.75.30</p>
<p style="text-align: center;">Produit nominatif, à administrer exclusivement au patient Usage allogénique</p> <p>Cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical</p> <p style="text-align: center;">Solution en poche pour perfusion IV lente – 1 unité Diluant : NaCl, Albumine 0.5% Volume : 150 mL</p> <p>N° EUDRACT : xxxxxxxxxxxx Lot n° : xxxxxxxxxxxx Inclusion : xxxxxxxxxxxx</p> <p style="text-align: center;">A administrer avant le : __/__/__ à __h__min Produit à conserver entre 18 et 24°C Ne pas irradier</p> <p style="text-align: center;"><i>Pour recherche biomédicale uniquement</i></p>	
<p>Promoteur: <i>Nom</i> <i>Adresse</i> Tel : <i>xx.xx.xx.xx.xx</i> Nom de l'investigateur : <i>xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx</i></p>	<div style="text-align: center;">  <i>Mode d'emploi : cf notice jointe</i> </div>

6.4 Traitements (médicamenteux, auxiliaires, chirurgicaux) autorisés et interdits, y compris les médicaments de secours

Les traitements autorisés durant l'étude sont tous les traitements utilisés habituellement dans le cadre de la gestion des défaillances d'organes en réanimation.

6.5 Aucun traitement, ni aucune molécule thérapeutique n'est a priori interdit puisqu'aucune interaction n'est envisagée avec le traitement expérimental. Méthodes de suivi de l'observance des traitements

Le traitement expérimental sera administré au cours de l'hospitalisation du patient

7 EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Les paramètres pour l'évaluation de l'efficacité sont :

- Oxygénation : PaO₂/FIO₂
- Dosages des biomarqueurs :
 - o angiotensine 2, facteur von Willebrand
 - o IL1, IL2, IL6, IL 8, TNFalpha

- o IL10, IL1Ra, TGF-beta
- o sRAGE, SP-A, SP-D
- o angiopoïétine 1, KGF

7.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité

- Oxygénation : PaO₂/FIO₂ : recueillie quotidiennement de l'inclusion à J28 au cours de l'hospitalisation du patient
- Dosages des biomarqueurs : Prélèvements 5 ml de sang dans un tube sec à bouchon rouge sans gel à J0, J2, J4, J7 et J14. Ces prélèvements sont acheminés pour dosage vers le service de Biothérapies du Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière sous la responsabilité du Dr Michelle ROSENZWAJG.

8 COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE

8.1 Comité de pilotage

- **Membres du comité** : Dr Antoine MONSEL, Pr Philippe MENASCHE, Pr Jérôme LARGHERO, Dr Jacques ROPERS, Assitan KONE-HAIDARA, Karine SEYMOUR-INAMO
- **Missions** :
Définir l'organisation générale de la recherche, coordonner les informations, déterminer initialement la méthodologie et surveiller le déroulement de la recherche.

Proposer des conduites à tenir en cours de recherche, en prenant acte des recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant. Le promoteur reste décisionnaire.
- **Modalités de fonctionnement** : Le comité se réunira au cours de l'essai chaque fois que nécessaire.

9 EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE

9.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

Les paramètres d'évaluation de la sécurité sont :

- Examen physique
- Paramètres vitaux (scope, tension artérielle, température, oxymétrie)
- Relevé des traitements concomitants
- Relevé des éventuels EIG et EING
- Bilan hématologique (NFS - plaquettes)
- Ionogramme sanguin, créatinine, glycémie, calcémie
- Bilan hépatique (Bilirubine, ASAT, ALAT, GGT)
- Hémostase : plaquette, TP, TCA, D-dimères
- Dosage des anticorps anti-HLA

9.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

Les paramètres d'évaluation de la sécurité suivants seront recueillis quotidiennement de l'inclusion à J28 au cours de l'hospitalisation du patient :

- Examen physique
- Paramètres vitaux (scope, tension artérielle, température, oxymétrie)
- Relevé des traitements concomitants
- Relevé des éventuels EIG et EING
- Bilan hématologique (NFS - plaquettes)
- Ionogramme sanguin, créatinine, glycémie, calcémie
- Bilan hépatique (Bilirubine, ASAT, ALAT, GGT)
- Hémostase : plaquette, TP, TCA, D-dimères

Dosage des anticorps anti-HLA : prélèvements de sang de 5 à 7 mL dans un tube sec avec gel à J0, J14 et M6. Ces prélèvements sont acheminés pour dosage vers le laboratoire d'immunologie et d'histocompatibilité de l'hôpital Saint Louis sous la responsabilité du Pr. Sophie CAILLAT-ZUCMAN.

9.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables

9.3.1 Définitions

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique :

- **Evènement 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**

Evènement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet évènement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Effet indésirable d'un médicament expérimental**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée

- **Evènement ou effet indésirable grave**

Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, 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 concordent 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.

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique et l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments (ANSM) :

- **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.

Exemples :

a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;

b) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du médicament expérimental, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants.

A titre d'exemples :

- un évènement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,

- un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du médicament expérimental utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,

- des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),

- un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament expérimental dans un autre pays,

- un EIG lié à un médicament auxiliaire nécessaire à la réalisation de l'EC et sans interaction avec le ME/IMP, si cet évènement est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants,

c) les recommandations du comité de surveillance indépendant (CSI), le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes,

d) dans le cas d'EC portant sur un MTI, des informations pertinentes en matière de sécurité (par exemple concernant l'approvisionnement et le don de cellules). Pour plus d'information, le promoteur peut se référer au document relatif aux bonnes pratiques cliniques relatives aux MTI intitulé « Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products » disponible sur internet à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_fr;

e) un EIGI/SUSAR relatif au ME/IMP porté à l'attention du promoteur par des notifications spontanées, par des publications ou par des autorités sanitaires, si cet effet indésirable est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai concerné. Il s'agit par exemple :

- d'effets indésirables survenus lors d'un EC effectué (partiellement ou exclusivement) dans l'UE et pour lequel il n'est pas le promoteur,

- d'effets indésirables survenus dans un pays tiers non concerné par un EC, s'agissant d'un médicament qui serait commercialisé dans ce pays mais exclusivement utilisé en tant que ME/IMP dans l'U

9.3.2 Rôles de l'investigateur

L'investigateur doit **évaluer pour chaque évènement indésirable sa gravité** et reporter tous les évènements indésirables graves et non graves dans le cahier d'observation électronique.

L'investigateur doit **documenter au mieux** les évènements indésirables graves et donner dans la mesure du possible, le diagnostic médical définitif.

L'investigateur doit **évaluer l'intensité** des évènements indésirables :

- soit par des termes généralistes :

- *Léger : toléré par le patient, n'interférant pas avec ses activités quotidiennes*
- *Modéré : suffisamment inconfortable pour altérer les activités quotidiennes*
- *Sévère : qui empêche les activités quotidiennes*

- soit en utilisant une échelle de gradation des évènements indésirables Common Terminology Criteria for Averse Events [National Cancer Institute]

L'investigateur doit **évaluer le lien de causalité** des évènements indésirables graves avec le(s) médicament(s) expérimental (aux) , les actes/procédures ajoutées par la recherche .

La méthode utilisée par l'investigateur, basée sur la méthode OMS (WHO Uppsala Monitoring Centre), repose sur les 4 termes de causalité suivants :

- Certain,
- Probable/plausible,

- Possible,
- Improbable (non exclu).

Leur définition est présentée dans le tableau suivant (extrait de WHO-UMC causality categories, version du 17/04/2012).

Tableau : WHO-UMC causality categories (extrait)

Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ** · Cannot be explained by disease or other drugs · Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) · Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon) · Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake** · Unlikely to be attributed to disease or other drugs · Response to withdrawal clinically reasonable · Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ** · Could also be explained by disease or other drugs · Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake ** · that makes a relationship improbable (but not impossible) · Disease or other drugs provide plausible explanations

*All points should be reasonably complied with

** Or study procedures

9.3.2.1 Evènements indésirables graves nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

L'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les évènements indésirables graves, survenus au cours d'une recherche mentionnée au 1^o de l'article L.1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole (cf. section concernée) et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification sans délai (extrait de l'article R.1123-49 du Code de la Santé Publique).

Un évènement indésirable grave présente l'un des critères suivants :

- 1- évènement qui entraîne la mort,
- 2- évènement qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- 3- évènement qui nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- 4- évènement qui provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
- 5- évènement qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

9.3.2.2 Spécificités du protocole

9.3.2.2.1 Autres évènements nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

- Evènements indésirables jugés comme « médicalement significatifs »

Pendant la perfusion du traitement à l'étude

- Présence d'un tableau clinique compatible avec une incompatibilité transfusionnelle ou une infection liée à la transfusion (urticaire, bronchospasme...)

Dans les 6 H suivant la perfusion du médicament à l'étude

- Survenue d'une instabilité hémodynamique nécessitant l'initiation de noradrénaline ≥ 2 mg/h ; ou diminution de la pression artérielle obligeant une augmentation de la dose de noradrénaline ≥ 2 mg/h par rapport à sa valeur initiale
- Survenue d'une tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque
- Survenue d'une hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 60 mmHg ou $\geq 50\%$ de sa valeur avant la perfusion

Dans les 24h suivants chaque perfusion

- Tout arrêt cardiaque

Pendant la période du traitement de J1 à J7

- Survenue d'une embolie pulmonaire massive avec retentissement hémodynamique
- Aggravation de l'oxygénation artérielle avec hypoxémie sévère non expliquée par l'évolution de la maladie et nécessitant la mise en place d'une ECMO VV.
- Tout évènement clinique perçu par le clinicien comme inhabituel par la nature, la fréquence l'incidence ou la gravité par rapport à l'évolution clinique de la SDRA

Ces évènements indésirables doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance, selon les mêmes modalités et délais que les évènements indésirables graves (cf. supra).

- Exposition *in utero*

Toute grossesse survenue au cours de la recherche, même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable doit être notifiée au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

La notification est à faire en cas d'exposition maternelle ou paternelle si le médicament expérimental est génotoxique.

9.3.2.2 Evènements indésirables graves ne nécessitant pas une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

Ces évènements indésirables graves sont uniquement recueillis dans le cahier d'observation.

- Evolution naturelle et habituelle de la pathologie :

Les évènements indésirables attendus au cours du SDRA comprennent :

- l'hypoxémie transitoire,
- l'agitation,
- le délire,
- les infections nosocomiales,
- la dégradation de la peau
- les saignements gastro-intestinaux.

De tels événements, qui font souvent l'objet d'efforts de prévention dans le cadre des soins intensifs habituels, ne seront pas considérés comme des événements indésirables graves à notifier.

9.3.2.3 Période de notification sans délai des EIG par l'investigateur au promoteur

L'investigateur doit notifier sans délai au promoteur les évènements indésirables graves tels que définis dans la rubrique correspondante:

- à partir de la date de début de traitement par un médicament expérimental,
- jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement par le médicament expérimental du participant,
- sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû au médicament expérimental ou aux procédures de la recherche (par exemple, des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels que des cancers ou des anomalies congénitales)

9.3.2.4 Modalités et délais de notification au promoteur

La notification initiale d'EIG fait l'objet d'un rapport écrit et signé par l'investigateur à l'aide d'un formulaire de notification des EIG spécifique à la recherche et prévu à cet effet (dans le cahier d'observation).

Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente.

La notification initiale d'un événement indésirable grave au promoteur doit être suivie rapidement par un (ou des) rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) permettant de suivre l'évolution du cas en vigilance ou de compléter les informations.

L'investigateur transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'examens complémentaires, etc). Ces documents devront être rendus anonymes. Par ailleurs, ils devront être complétés par les mentions suivantes : acronyme de la recherche, numéro et initiales du participant.

Tout évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le participant est sorti de la recherche.

La notification initiale, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur représenté par son secteur Vigilance, par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr). Il est à noter qu'il est possible de transmettre les EIG au secteur Vigilance par télécopie au 01 44 84 17 99 uniquement en cas de tentative infructueuse d'envoi des EIG par mail (afin d'éviter les doublons).

Dans le cas d'une recherche avec e-CRF:

- l'investigateur complète le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF, le valide, l'imprime, le signe puis l'envoie par mail ;
- en cas d'impossibilité de connexion à l'e-CRF, l'investigateur complètera, signera et adressera le formulaire de notification d'EIG au secteur Vigilance. Dès que la connexion sera rétablie, il régularisera en complétant le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF.

L'investigateur doit répondre à toute demande d'informations complémentaires émanant du promoteur.

Pour toute question relative à la notification d'un évènement indésirable, il est possible de contacter le secteur Vigilance par courriel : vigilance.drc@aphp.fr.

En cas d'exposition *in utero*, l'investigateur complète le « formulaire de notification et de suivi d'une grossesse apparue au décours d'une recherche ».

L'investigateur doit suivre la femme enceinte jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur avec ce formulaire.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des évènements indésirables graves (avortement spontané, interruption de grossesse, mort fœtale, anomalie congénitale, etc.), l'investigateur doit suivre les modalités de notification des EIG.

La notification initiale de grossesse, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur selon les mêmes modalités que précisées ci-dessus.

S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la femme enceinte pour recueillir les informations sur la grossesse.

9.3.3 Modalités de signalement de biovigilance au promoteur

9.3.3.1 Définitions

D'après l'article R. 1211-31 du Code de la Santé Publique, on entend par :

- **Incident** : accident ou erreur lié aux activités portant sur les éléments, produits ou dérivés mentionnés au 1° du I de l'article R. 1211-29 entraînant ou susceptible d'entraîner :

a) Un effet indésirable chez les personnes mentionnées au 3o du I de l'article R. 1211-29

b) Une perte de l'élément, produit ou dérivé ;

c) Un défaut de qualité ou de sécurité de l'élément, produit ou dérivé.

- **Incident grave** :

a) Tout incident entraînant ou susceptible d'entraîner :

– un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29 ;

– toute perte importante de l'élément, produit ou dérivé empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit ;

b) Toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;

c) Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des patients et des receveurs.

- **Effet indésirable inattendu** : effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine dans les conditions prévues au 7° de l'article R. 1211-33 ou compte tenu de l'état de santé des personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29.

9.3.3.2 Obligation des professionnels de santé (investigateur, correspondant local de biovigilance, producteur ou responsable d'unité de thérapie cellulaire)

Tout professionnel de santé ayant connaissance d'un incident grave doit le signaler au promoteur sans délai dès la prise de connaissance. Il peut s'agir de l'investigateur, du producteur, du responsable d'Unité de Thérapie Cellulaire ou du Correspondant Local de Biovigilance. Il complète la rubrique spécifique du cahier d'observation (CRF).

- En cas d'incident grave, le professionnel de santé remplit le formulaire de biovigilance (cf. annexe paragraphe 18.5) et l'envoie par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr) au secteur Vigilance de la DRCI (AP-HP), dès la prise de connaissance.

En ce qui concerne les **incidents de la chaîne de greffe**, la biovigilance n'a pas vocation à recevoir l'ensemble des non-conformités gérées dans le cadre du management continu de la qualité d'un établissement (établissement de santé, Unité de Thérapie Cellulaire). **Seuls les incidents survenant sur un produit fini validé et donc distribué ou potentiellement distribuable sont à signaler, ainsi que les incidents survenant sur un produit non validé mais occasionnant une perte de chance pour un**

receveur potentiel (exemple : perte de produit ou risque d'obtention d'un produit fini de moindre qualité ne répondant plus aux spécifications), un risque de pénurie ou un risque pour le donneur (exemple : nécessité de prélever de nouveau le donneur).

Dans tous les cas, il n'est pas nécessaire de disposer de l'ensemble des éléments attendus dans le cadre de l'investigation de l'incident ou de l'effet indésirable pour faire le signalement au promoteur. Les compléments d'information lui seront adressés secondairement en tant que de besoin.

Tout document utile (compte-rendu d'hospitalisation, formulaire de libération des lots, résultats du chimérisme) devra être transmis au promoteur dans la mesure du possible.

En cas de demande d'informations complémentaires par le promoteur, le correspondant local de biovigilance ou tout autre professionnel de santé en son absence procède aux investigations appropriées et informe le promoteur des résultats des investigations.

Le Correspondant Local de Biovigilance (CLB) sera chargé de déclarer les incidents graves ou les effets indésirables inattendus du donneur et d'informer les professionnels de santé potentiellement concernés (autres CLB dans d'autres établissements, vigilants dans d'autres domaines...).

9.3.4 Rôles du promoteur

Le promoteur représenté par son secteur Vigilance évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue, tout au long de la recherche.

9.3.4.1 Analyse et déclaration des évènements indésirables graves

Le promoteur évalue :

- la **gravité** de tous les évènements indésirables qui lui sont rapportés,
- leur **lien de causalité** avec chaque médicament expérimental et/ou actes/procédures/examens spécifiques ajoutés par la recherche et avec les autres traitements éventuels,

Tous les évènements indésirables graves pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

- le **caractère attendu ou inattendu** des effets indésirables graves.

Tout effet indésirable grave dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent 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 est considéré comme inattendu.

L'évaluation du caractère attendu/inattendu d'un effet indésirable grave est effectuée par le promoteur représenté par son secteur Vigilance sur la base des informations décrites ci-dessous.

- ❖ Pour les évènements indésirables graves susceptibles d'être liés au(x) médicament(s) expérimental(aux) :
- Solution de NaCl 0.9% pour administration intraveineuse : il convient de se référer au RCP en vigueur
- CSM-CO : il convient de se référer à la brochure pour l'investigateur en vigueur.

Le promoteur déclare toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR), dans les délais réglementaires, auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) :

- La déclaration initiale doit être réalisée sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger et dans un délai de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour le cas des autres effets indésirables graves inattendus ;
- Toutes les informations complémentaires pertinentes, doivent être déclarées par le promoteur sous forme de rapports de suivi, dans un délai de 8 jours calendaires à compter du moment où il dispose de ces informations ;
- **NB : le promoteur déclare à l'ANSM et à l'Agence de biomedecine les incidents graves dans délai dès la prise de connaissance du promoteur.**

Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu est déclarée également par voie électronique dans la base de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Cas particulier des recherches en double insu :

Après levée de l'insu par le promoteur, si le produit administré est le produit expérimenté : le cas sera donc déclaré sans délai comme suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) inattendu(s). Si le produit administré est le comparateur : le caractère inattendu de l'effet indésirable sera réévalué par le promoteur par rapport au document de référence du comparateur identifié dans le protocole.

Dans des cas exceptionnels, en cas de recherche portant sur une pathologie à forte mortalité et/ou morbidité, et après accord de l'ANSM sollicitée par le promoteur lors de la demande d'autorisation d'essai clinique, les modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables peuvent être aménagées. Ces modalités sont alors définies précisément dans le protocole de la recherche.

9.3.4.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité

Il s'agit de 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.

Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes des faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises, à compter du jour où il en a eu connaissance.

A la suite de la déclaration initiale relative à un fait nouveau, le promoteur adresse aux autorités compétentes sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau dans un délai de 8 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

9.3.4.3 Rapport annuel de sécurité

Le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche un rapport annuel de sécurité (Development Safety Update Report - DSUR) comprenant notamment :

- une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
- une description des patients inclus dans la recherche (caractéristiques démographiques, etc.),
- une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus pendant la période couverte par le rapport,
- les tableaux de synthèse de tous les événements indésirables graves survenus depuis le début de la recherche.

Le rapport est transmis à l'ANSM et au CPP dans les 60 jours après la date d'anniversaire correspondant à la date d'autorisation de la recherche par l'ANSM.

9.3.5 Comité de Surveillance Indépendant (CSI)

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) est mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique. Il sera constitué par le promoteur dans le cadre de cette recherche. Le CSI a comme principale fonction d'être un comité de suivi des données de sécurité. Il a une fonction consultative lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points médicaux tels la tolérance, l'analyse des événements indésirables et la surveillance de balance bénéfique - risque au cours du déroulement de l'étude.

Le CSI donne des recommandations et conseille le promoteur sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de la recherche, mais le promoteur reste le seul décisionnaire.

Le comité de surveillance indépendant de l'étude est constitué de la façon suivante :

Nom	Adresse/ mail	Spécialité
Dr JABAUDON Matthieu	Service Anesthésie-Réanimation. CHU Gabriel Montpied - 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont- Ferrand, France Mail : mjabaudon@chu-clermontferrand.fr	Réanimateur / Spécialiste dans le SDA
Pr Christian Jorgensen	Service de Rhumatologie CHU Lapeyronie, 371, AV Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Mail : c-jorgensen@chu-montpellier.fr	Rhumatologue- spécialiste des Cellules Souches Mésenchymateuse (CSM) Immunologie clinique et thérapeutique
Pr Philippe Aegerter	Dpt Santé Publique - UMR 1168 UVSQ INSERM GIRCI IdF - UFR Médecine Paris-Ile-de-France-Ouest Université Versailles St-Quentin 9, avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne (France) Mail: philippe.aegerter@uvsq.fr	Médecin en Santé Publique / Methodologiste

Les comptes -rendus des réunions du CSI seront adressés régulièrement à l'ANSM par le promoteur.

Les modalités de fonctionnement du CSI seront décrites dans la Charte du CSI de l'étude.

Les comptes rendus des réunions du CSI seront envoyés régulièrement à l'ANSM. Le CSI sera consulté avant l'inclusion du premier patient pour avoir un avis sur le protocole de la recherche et les modalités de suivi des participants.

10 GESTION DES DONNEES

10.1 Modalités de recueil des données

Les données seront recueillies directement par l'investigateur ou collaborateur formé à la recherche à partir des dossiers médicaux des patients.

10.2 Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source

Toutes les données recueillies aux fins de l'étude au cours du séjour en réanimation seront disponibles dans le dossier médical et sur la pancarte infirmière des patients. Droit d'accès aux données et documents source

10.2.1.1 Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux

documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur, ou d'inspection par l'autorité compétente

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit ou de l'inspection de la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

10.2.1.2 Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés selon la réglementation en vigueur par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

10.2.1.3 Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10.3 Traitement des données et conservation des documents et des données

10.3.1 Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données

La saisie des données rendues non identifiants sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet. La saisie des données sera réalisée par les médecins investigateurs ou des

techniciens de recherche clinique. Le data management et l'analyse statistique sera réalisée au sein de l'URC PSL-CFX sous la responsabilité du Dr Jacques ROPERS.

10.3.2 Saisie des données

La saisie des données non identifiantes sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet.

10.4 Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

11 ASPECTS STATISTIQUES

11.1 Description des méthodes statistiques prévues y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Les données continues seront présentées à l'aide de leur moyenne, médiane, écart-type, intervalle inter-quartiles, valeurs minimale et maximale. Les variables catégorielles seront décrites à l'aide de tableaux d'effectifs et de pourcentages.

Le critère de jugement principal est l'évolution du rapport PaO₂/FiO₂ entre le début du traitement et J7. La variation entre les 2 groupes sera comparée au moyen d'une ANCOVA avec ajustement sur le PaO₂/FiO₂ à l'inclusion et sur les facteurs de stratification. Un test de Wilcoxon sera réalisé comme analyse de robustesse vis-à-vis des hypothèses de validité de l'ANCOVA. Les analyses seront conduites au seuil bilatéral de 5%.

L'analyse principale sera réalisée en intention de traiter. Il n'est pas envisagé de perdu de vue entre J0 et J7. Pour les éventuels patients décédés, la valeur de PaO₂/FiO₂ sera imputée à la valeur minimale possible. Une analyse per protocol sera réalisée,

Les analyses secondaires seront conduites de manière exploratoire et toutes les analyses seront rapportées au seuil de 5% bilatéral. De même, les intervalles de confiance à 95 % seront rapportés.

L'évolution des critères d'intérêt sera analysée aux différents temps. Les comparaisons simples utiliseront les tests de Student, Wilcoxon, chi-deux et Fisher en fonction du type des données. Une modélisation longitudinale de l'évolution des critères cliniques, en particulier respiratoires, sera réalisée.

Des modèles à effets aléatoires seront utilisés pour prendre en compte la répétition des mesures chez les sujets. Le type de modèle sera conditionné par la nature des données. En particulier, les données censurées telles que la mortalité seront analysées au moyen de modèles de Cox et de tests du Log-rank, tandis que l'analyse des données binaires pourra avoir recours à des modèles logistiques.

Le type, la fréquence et la sévérité des événements indésirables seront rapportés.

Compte tenu du caractère exploratoire de l'étude, aucune pénalité pour la multiplicité des comparaisons ne sera mise en œuvre, et ce sont les résultats observés sur l'ensemble des critères qui détermineront la conclusion sur le succès de l'étude et l'intérêt éventuel d'une étude de plus grande ampleur.

Les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.2 ou ultérieure, à l'Unité de Recherche Clinique de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière sous la responsabilité du Dr Jacques Ropers.

11.2 Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires et résultat

L'étude est à visée exploratoire et la taille de l'échantillon choisie correspond de manière pragmatique à la capacité de fabrication des cellules dans un temps court. Les simulations que nous avons réalisées montrent qu'un échantillon de 20 patients traités et 40 patients placebo aura une capacité de mettre en évidence une augmentation de l'ordre de 50% du rapport PaO₂/FiO₂ compte tenu des premières informations disponibles sur la distribution du rapport PaO₂/FiO₂ au sein des patients en réanimation pour COVID-19. Autrement dit, l'étude aura la capacité d'identifier un effet bien plus faible que celui mis en évidence chez l'animal.

12 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Chaque projet de recherche impliquant la personne humaine pris en charge par l'AP-HP est classé selon le risque prévisionnel encouru par les personnes se prêtant aux recherches grâce à la classification des recherches interventionnelles impliquant la personne humaine à promotion AP-HP

12.1 Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet, le promoteur mandate des Attachés de Recherche Clinique (ARC) qui ont pour mission principale d'effectuer des visites régulières de suivi dans les lieux de recherche après avoir effectué les visites d'ouvertures.

Les objectifs du suivi de la recherche, tels que définis dans les Bonnes Pratiques Cliniques, (BPC § 5.18.1) sont de vérifier que :

- le droit, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits,
- les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources,
- la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

12.1.1 Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres mise en place pour cette recherche est déterminée grâce au plan de monitoring adapté.

12.1.2 Etendue du monitoring des centres

Dans le cas de cette recherche à **risque D**, le choix d'un niveau de monitoring adapté a été pondéré en fonction de la complexité, l'impact et le budget de la recherche. A cet effet, le promoteur en accord avec l'investigateur coordonnateur a déterminé le score logistique et impact qui a permis d'obtenir le niveau de monitoring à mettre en place sur la recherche : **niveau élevé**.

12.2 Contrôle de qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein de la DRCI et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant seront revus selon le niveau de monitoring:

- consentement écrit ;
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies ;
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc.) ;
- gestion des traitements utilisés.

12.3 Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont

immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, l'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

12.4 Gestion des non conformités

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

12.5 Audit / inspections

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

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

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

12.6 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitae personnel daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

13 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

13.1 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit après que lui ait été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur, ou par un médecin qui le représente avant l'inclusion de la personne dans la recherche lors de la visite d'inclusion.

Un exemplaire du document d'information et du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur principal ou le médecin qui le représente est remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche. L'investigateur principal ou le médecin qui le représente en conservera un exemplaire.

Un exemplaire sera placé en fin d'étude dans une enveloppe inviolable scellée regroupant l'ensemble des formulaires de consentement, celle-ci sera archivée par le promoteur.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement [ou du consentement de toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du CSP] ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve un exemplaire du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

En cas d'impossibilité physique pour la personne sollicitée de recevoir l'information et de consentir par écrit, ce qui peut être le cas pour un patient intubé de réanimation, la procédure sera la suivante :

- Un consentement libre, éclairé et écrit de la personne de confiance ou d'un membre de la famille s'ils sont présents, conformément à la loi (Art. L. 1122-1-3 du Code de la Santé Publique) est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente avant l'inclusion de la personne dans la recherche après vérifications des critères de sélection.

La personne de confiance ou le membre de la famille du patient aura reçu, au préalable, une information orale et écrite de la part de l'investigateur ou du médecin qui le représente sur le but de cette étude, la durée de la participation, le déroulement de l'étude, les bénéfices et les risques prévisibles, la confidentialité des données, la couverture par assurance.

Pour la poursuite de l'étude, un consentement libre, éclairé et écrit sera sollicité auprès du patient dès qu'il sera en mesure de le donner et jusqu'à la fin de participation du patient.

La note d'information et une copie du formulaire de consentement de poursuite daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur ou le médecin qui le représente sont remises à la personne.

- En dernier recours, si le patient est hors d'état d'exprimer son consentement et si la personne de confiance ou les membres de sa famille ses proches n'ont pu être rencontrés, l'inclusion pourra être effectuée selon la procédure d'urgence conformément à la loi (Art. L. L.1122-1-3 du Code de la Santé Publique). Dans ce cas, le consentement de poursuite sera recherché dès que possible auprès du patient ou de la personne de confiance ou d'un membre de la famille en cas d'impossibilité physique pour le patient de consentir. Dans ce dernier cas, le consentement du patient sera sollicité auprès du patient dès qu'il sera en mesure de le donner et jusqu'à la fin de participation du patient.

Toutes les données liées à la recherche de la personne de confiance, au consentement en situation d'urgence ou des membres de la famille du patient, à la transmission de l'information et à l'inclusion du patient dans l'étude seront mentionnées dans le dossier du patient.

13.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issu de la recherche, le cas échéant

Aucune période d'exclusion n'est définie dans le cadre de cette recherche.

Pendant sa durée de participation le sujet ne peut pas participer à un autre protocole de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine sans en avoir parlé avec le médecin qui le suit dans le cadre de la recherche.

13.3 Indemnisation des sujets

Aucune indemnisation des patients n'est prévue dans le cadre de cette recherche.

13.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique

Non applicable dans le cadre de cette recherche

13.5 Autorisation des lieux

La recherche se déroule dans des services de soins sur des personnes présentant une condition clinique pour laquelle les services ont compétence et nécessite des actes pratiqués habituellement dans le cadre de leurs activités. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'avoir une autorisation de lieu spécifique pour la recherche.

13.6 Obligations légales

13.6.1 Rôle du promoteur

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation la délégation à la recherche Clinique et à l'innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur

13.7 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament de thérapie innovante à usage humain, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

13.8 Demande d'autorisation à l'ANSM

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament de thérapie innovante à usage humain, préalablement à sa mise en œuvre l'autorisation de l'ANSM, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. L'établissement fabricant le médicament de thérapie innovante doit préalablement avoir obtenue l'autorisation de l'ANSM pour la fabrication, l'importation et l'exportation de médicaments de thérapie innovante.

13.9 Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

- **Demande d'autorisation auprès de la CNIL**

Cette recherche n'entre pas dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) de la CNIL car il est prévu des inclusions dans le cadre d'une urgence sans recueil de consentement à l'inclusion.

Préalablement à la mise en œuvre du traitement des données nécessaires à la réalisation de la recherche, le promoteur devra obtenir l'autorisation de la CNIL.

13.10 Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives.

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

13.11 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai de un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

13.12 Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine portant sur un médicament thérapie innovante à usage humain seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 30 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive):
 - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
 - les autorisations de l'ANSM et les avis du CPP
 - les courriers de correspondance,
 - la liste ou registre d'inclusion,
 - les annexes spécifiques à la recherche
 - le rapport final de la recherche.

- Les documents de recueil des données

14 FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1 Source de financement

Ministère de la Santé et APHP.

14.2 Assurance

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE pour toute la durée de la recherche, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP

15 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

15.1 Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance
- Cependant, si la recherche est financée dans le cadre d'un appel d'offre interne de l'AP-HP, la première affiliation devrait être « AP-HP »
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;
- L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « AP-HP » en premier dans l'adresse suivi précisément par : AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France

15.2 Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation)"

15.3 Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

- S'il s'agit d'un PHRC : "The study was funded by a grant from Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC 20XX (Ministère de la Santé)"
- S'il s'agit d'un appel d'offres interne à l'AP-HP, précisez : "The study was funded by a grant from Assistance Publique – Hôpitaux de Paris"

Cette recherche est enregistrée sur le site : <http://clinicaltrials.gov/>.

16 **BIBLIOGRAPHIE**

- PMID : 25529339. 2017. Lancet Respir Med. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. Wilson JG1, Liu KD2, Zhuo H3, Caballero L4, McMillan M4, Fang X3, Cosgrove K5, Vojnik R6, Calfee CS2, Lee JW7, Rogers AJ6, Levitt J6, Wiener-Kronish J8, Bajwa
- PMID : 30455077. 2019. Lancet Respir Med. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. Matthay MA1, Calfee CS2, Zhuo H3, Thompson BT4, Wilson JG5, Levitt JE6, Rogers AJ6, Gotts JE7, Wiener-Kronish JP8, Bajwa EK4, Donahoe MP9, McVerry BJ9, Ortiz LA10, Exline M11, Christman JW11, Abbott J3, Delucchi KL12, Caballero L13, McMillan M13, McKenna DH14, Liu KD2.
- PMID: 26976597. 2016. Proc Natl Acad Sci U S A. Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury in vitro and in vivo. Chan MC1, Kuok DI2, Leung CY2, Hui KP2, Valkenburg SA2, Lau EH2, Nicholls JM3, Fang X4, Guan Y2, Lee JW5, Chan RW6, Webster RG7, Matthay MA5, Peiris JS1
- PMID: 29378639. 2018. Stem Cell Research and Therapy. Khatri M1, Richardson LA2, Meulia T3.
- PMID: 31989101. 2019. Eclinical Med. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis. Thompson M1, Mei SHJ2, Wolfe D1, Champagne J1, Fergusson D1, Stewart DJ2, Sullivan KJ1, Doxtator E1, Lalu M3, English SW1, Granton J4, Hutton B1, Marshall J5, Maybee A6, Walley KR7, Santos CD5, Winston B8, McIntyre L1.

LISTE des addenda

Chaque addendum et le registre des versions des addenda sont joints, indépendamment du protocole. Chaque addendum peut être modifié (changement de version de l'addendum) sans modification de la version du protocole.

16.1 Liste des Investigateurs

Centre en charge du recrutement et du suivi des patients :

Coordonnées du lieu de recherche	Titre	Prénom Nom	e-mail
Réanimation Chirurgicale Polyvalente Gaston Cordier – Hôpital Pitié Salpêtrière	Pr	Jean Michel CONSTANTIN	jean-michel.constantin@aphp.fr
Réanimation Chirurgicale Polyvalente Husson Mourier – Hôpital Pitié Salpêtrière	Dr	Antoine MONSEL	antoine.monsel@aphp.fr
Réanimation MIR EOLE – Hôpital Pitié Salpêtrière	Pr	Alexandre DEMOULE	alexandre.demoule@aphp.fr
Réanimation MIR Institut de Cardiologie – Hôpital Pitié Salpêtrière	Pr	Alain COMBES	alain.combes@aphp.fr
Réanimation Neurologique Médicale – Hôpital Pitié Salpêtrière	Pr	Sophie DEMERET	sophie.demeret@aphp.fr
Réanimation Chirurgie cardiaque – Hôpital Pitié Salpêtrière	Dr	Adrien BOUGLE	adrien.bougles@aphp.fr
Réanimation MIR – Hôpital Européen Georges Pompidou	Pr	Jean Luc DIEHL	Jean-luc.diehl@aphp.fr

Centre d'investigation clinique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Pr C Funck-Brentano) (consultation de suivi des patients à 6 et 12 mois) :

Centre d'investigation clinique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière	Dr	SALEM Joe-Elie	joe-elie.salem@aphp.fr
--	----	----------------	------------------------

16.2 Liste des établissements responsables des activités sur les médicaments de thérapie innovante

- Centre MEARY de thérapie cellulaire et génique de l'AP-HP, Hôpital Saint Louis (production et surveillance qualité du médicament expérimental)

16.3 Formulaire de notification des Evenements Indesirables Graves

16.4 Formulaire de notification de grossesse

16.5 Fiche de Biovigilance

Fiche BioVG-V1.3 ABM-2016



Fiche de BIOVIGILANCE

(Art. L1418-1 et R. 1211-33 9° du Code de la santé publique)

ORGANE
 TISSU
 CELLULES
 LAIT

Direction générale médicale et scientifique
 Pôle sécurité-qualité
 Fax : 01 55 93 69 36
 Mail : biovigilance@biomedecine.fr

BV

1. Signalant & déclarant

À remplir par le signalant	À remplir par le correspondant local de biovigilance (CLB)
Identité du signalant	Identité du CLB
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Qualité :	Qualité :
Coordonnées du signalant	Coordonnées du CLB
Téléphone :	Téléphone :
Fax :	Fax :
E-mail :	E-mail :
Adresse :	Adresse :
	Date de la déclaration :
	Numéro de référence interne :
	<input type="checkbox"/> Déclaration initiale
	<input type="checkbox"/> Suivi de déclaration (préciser le N° BV :.....)

2. Produit(s) concerné(s)

Type de don ou de prélèvement	<input type="checkbox"/> Allogénique <input type="checkbox"/> Autologue <input type="checkbox"/> Personnalisé ou intrafamilial
Nature du produit biologique et numéro d'identification ou nom du PTA, fabricant et numéro de lot	
Site de préparation* ou établissement de prélèvement* ou adresse du fabricant*	
Préciser le cas échéant si : <input type="checkbox"/> Produit biologique importé	<input type="checkbox"/> Produit biologique exporté
Origine*/destination* de l'import*/export* :	Date de l'import*/export* :

* Rayer les mentions inutiles

3. Donneur et receveurs(s) impliqués (ou potentiellement impliqués)

Donneur				
Statut : <input type="checkbox"/> Vivant <input type="checkbox"/> SME ¹ <input type="checkbox"/> DDAC-ACI ² <input type="checkbox"/> DDAC-LAT ³ <input type="checkbox"/> PPM ⁴				
N° identification :	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance		
Date (ou période*) du (des) prélèvement(s) :	Etablissement de prélèvement :			
Receveur				
N° identification :	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance		
Date (ou période*) de greffe/administration :	Etablissement de greffe/administration :			
Autres receveurs : <input type="checkbox"/> oui (préciser ci-dessous dans le tableau) <input type="checkbox"/> non				
N° identification				
Nature produit biologique**				
Date (ou période*) de greffe/administration				
Etablissement de greffe/administration				

¹ SME : sujet en état de mort encéphalique et à cœur battant

² DDAC-ACI : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné

³ DDAC-LAT : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques

⁴ PPM : donneur de tissus prélevé en post-mortem à la morgue

Fiche de BIOVIGILANCE

(Art. L1418-1 et R. 1211-33 9° du Code de la santé publique)

 ORGANE
 TISSU
 CELLULES
 LAIT

 Direction générale médicale et scientifique
 Pôle sécurité-qualité
 Fax : 01 65 93 69 36
 Mail : biovigilance@biomedecine.fr

BV

1. Signalant & déclarant

À remplir par le signalant	À remplir par le correspondant local de biovigilance (CLB)
Identité du signalant	Identité du CLB
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Qualité :	Qualité :
Coordonnées du signalant	Coordonnées du CLB
Téléphone :	Téléphone :
Fax :	Fax :
E-mail :	E-mail :
Adresse :	Adresse :
	Date de la déclaration :
	Numéro de référence interne :
	<input type="checkbox"/> Déclaration initiale
	<input type="checkbox"/> Suivi de déclaration (préciser le N° BV :)

2. Produit(s) concerné(s)

Type de don ou de prélèvement	<input type="checkbox"/> Allogénique <input type="checkbox"/> Autologue <input type="checkbox"/> Personnalisé ou intrafamilial
Nature du produit biologique et numéro d'identification ou nom du PTA, fabricant et numéro de lot	
Site de préparation* ou établissement de prélèvement* ou adresse du fabricant*	
Préciser le cas échéant si : <input type="checkbox"/> Produit biologique importé	<input type="checkbox"/> Produit biologique exporté
Origine*/destination* de l'import*/export* :	Date de l'import*/export* :

* Rayer les mentions inutiles

3. Donneur et receveurs(s) impliqués (ou potentiellement impliqués)

Donneur				
Statut : <input type="checkbox"/> Vivant <input type="checkbox"/> SME ¹ <input type="checkbox"/> DDAC-ACI ² <input type="checkbox"/> DDAC-LAT ³ <input type="checkbox"/> PPM ⁴				
N° identification :		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance	
Date (ou période*) du (des) prélèvement(s) :		Etablissement de prélèvement :		
Receveur				
N° identification :		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance	
Date (ou période*) de greffe/administration :		Etablissement de greffe/administration :		
Autres receveurs : <input type="checkbox"/> oui (préciser ci-dessous dans le tableau) <input type="checkbox"/> non				
N° identification				
Nature produit biologique**				
Date (ou période*) de greffe/administration				
Etablissement de greffe/administration				

¹ SME : sujet en état de mort encéphalique et à cœur battant² DDAC-ACI : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné³ DDAC-LAT : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques⁴ PPM : donneur de tissus prélevé en post-mortem à la morgue

16.6 Circuit du produit de thérapie cellulaire

16.7 Ajouter le RCP ou la Brochure Investigateur (BI)

16.8 Questionnaire de qualité de vie : SF-36

Rubrique : auto-administré/généraliste

Note préliminaire : ces repères permettent de s'assurer de l'adéquation entre le patient et l'outil de bilan proposé.

BILAN D'UTILISATION COURANTE :

International	International,	National	Local
« validé » (3)	largement accepté (2)	(1)	(0)

Niveau du bilan : 3

POINT DE VUE UTILISATEUR (SI POSSIBLE)

Simplicité d'utilisation	Facilité de lecture	Sensibilité aux très petits écarts	Fiabilité vérifiée	Reproductible inter intra
SCORE = 2	SCORE = 1	SCORE = 3	SCORE = 3	SCORE = 3

Scores appliqués : 3 = excellent

2 = bon

1 = acceptable

0 = questionnable

Présentation :

Ce bilan de santé généraliste peut être utilisé en complément de bilans plus spécifiques.

Critères d'inclusion (les catégories majeures cliniques) :

Toutes catégories de personnes ayant des difficultés de santé.

Critères d'exclusion (ne pas utiliser pour) :

Aucun.

Critères de péjoration (diagnostic associé) :

Dépression, difficultés relationnelles.

Evolution du score :

Varie selon les items, afin de tester la vigilance du patient. La lecture des résultats fournit une appréciation sémantique.

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente ___ Très bonne ___ Bonne ___ Satisfaisante ___ Mauvaise ___

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an ___ Un peu meilleure qu'il y a un an ___

A peu près comme il y a un an ___ Un peu moins bonne qu'il y a un an ___

Pire qu'il y a un an ___

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ _____ ↓ _____ ↓ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

oui non

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?

Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?

Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?

Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort

5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).

oui non

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?

Faire moins de choses que vous n'espérez ?

Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?

6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

↓ ↓ ↓ ↓

Pas du tout très peu assez fortement énormément

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓ ↓ ↓ ↓

Pas du tout très peu assez fortement énormément

8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Pas du tout un peu modérément assez fortement énormément

9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.