

**Utilisation d'un transporteur d'oxygène M101 chez des patients SDRA
COVID-19+, en insuffisance respiratoire aiguë réfractaire sous ventilation
mécanique non éligible à l'oxygénation extracorporelle par ECMO :
the MONACO study**

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE
HUMAINE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Version N°2-0 du 03/04/2020

Code projet : APHP200416 / N° IDRCB : 2020-A00815-34

Investigateur principal : P^r Bernard CHOLLEY
Service d'Anesthésie Réanimation
Hôpital européen Georges-Pompidou
Tél : 01 56 09 25 15
Courriel : bernard.cholley@aphp.fr

Responsable scientifique : P^r Laurent LANTIERI
Service de Chirurgie Plastique Esthétique et Reconstructrice
Hôpital européen Georges-Pompidou
Tél: 01 56 09 53 20
Courriel : laurent.lantieri@aphp.fr

Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
par délégation : Direction de la Recherche Clinique et de
l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
Réfèrent projet DRCI-Siège : Mme Karine GOUDE-ORY
Tél : 01 44 84 17 22 Courriel : karine.goude@aphp.fr

Structure chargée
du suivi de la recherche : P^r Sandrine KATSAHIAN
Unité de Recherche Clinique (URC)
Hôpital européen Georges Pompidou
20-40 rue Leblanc – 75908 Paris cedex
Réfèrent projet DRCI-URC : Cléo BOURGEOIS
Tél : 01 56 09 56 38 Courriel: cleo.bourgeois@aphp.fr

Contacts Vigilance : D^r Sarra DALIBEY
Tel : 01 40 27 57 85 Courriel : sarra.dalibey@aphp.fr
Hélène BROCVIELLE
Tel : 01 44 84 17 41 Courriel : helene.brocvielle@aphp.fr
Secteur Vigilance - DRCI
Hôpital Fernand-Widal
200, rue du Faubourg Saint-Denis
75475 PARIS

*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 : APHP200416

Titre : **Utilisation d'un transporteur d'oxygène M101 chez des patients SDRA COVID 19+, en insuffisance respiratoire aiguë réfractaire sous ventilation mécanique non éligible à l'oxygénation extracorporelle par ECMO : the MONACO study**

Version N°2-0 du : 03/04/2020

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

L'investigateur principal :

P^r Bernard CHOLLEY
Service d'Anesthésie Réanimation
Hôpital européen Georges-Pompidou
Paris

Date :/...../.....

Signature :

Le promoteur

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

1	RÉSUMÉ SYNOPTIQUE	5
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE.....	8
2.1	HYPOTHESES DE LA RECHERCHE.....	9
2.2	DESCRIPTION DES CONNAISSANCES RELATIVES A LA PATHOLOGIE CONCERNEE	10
2.3	RESUME DES EXPERIMENTATIONS PRECLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNES	10
2.4	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX	11
2.5	DESCRIPTION SUCCINTE DU PRODUIT EXPERIMENTAL.....	11
2.6	DESCRIPTION ET JUSTIFICATION DES MODALITES D'UTILISATION DU PRODUIT ET DE LA DUREE DE TRAITEMENT	11
2.7	RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	12
3	OBJECTIFS.....	12
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL	12
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	13
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	13
4.1	CRITERES D'EVALUATION DE LA RECHERCHE.....	13
4.2	DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	14
5	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	14
5.1	VISITE D'INCLUSION	14
5.2	VISITES DE SUIVI DE LA RECHERCHE.....	15
5.3	VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE.....	16
5.4	DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE LA RECHERCHE.....	16
5.5	TABLEAU OU SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	16
5.6	DISTINCTION SOIN-RECHERCHE	17
6	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	17
6.1	CRITERES D'INCLUSION	17
6.2	CRITERES DE NON INCLUSION	18
6.3	REGLES D'ARRET.....	18
7	TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE ...	19
7.1	DESCRIPTION DU PRODUIT, DU (DES)MEDICAMENT(S) OU DM NON EXPERIMENTAL NECESSAIRES A LA REALISATION DE LA RECHERCHE.....	20
7.2	TRAITEMENT (MEDICAMENTEUX, NON MEDICAMENTEUX, CHIRURGICAUX) AUTORISES ET INTERDITS, Y COMPRIS LES TRAITEMENTS DE SECOURS	21
8	EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	21
8.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE	21
8.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	21
9	COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE.....	21
9.1	COMITE SCIENTIFIQUE.....	21
10	EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE.....	22
10.1	DEFINITIONS	22
10.2	ROLES DE L'INVESTIGATEUR	23
10.3	ROLES DU PROMOTEUR.....	26
10.4	COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT	27
11	GESTION DES DONNEES.....	28
11.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES.....	28
11.2	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE	28

11.3	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	28
11.4	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES.....	29
11.5	PROPRIETE DES DONNEES	29
12	ASPECTS STATISTIQUES.....	30
12.1	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES	30
12.2	HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES ET RESULTAT	30
12.3	DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU	30
12.4	CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE.....	30
12.5	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES	30
12.6	GESTION DES MODIFICATIONS APORTEES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATEGIE INITIALE.	30
12.7	CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES	30
13	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	31
13.1	ORGANISATION GENERALE	31
13.2	CONTROLE DE QUALITE	31
13.3	CAHIER D'OBSERVATION	32
13.4	GESTION DES NON CONFORMITES	32
13.5	AUDIT / INSPECTIONS	32
13.6	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL.....	32
14	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	33
14.1	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	33
14.2	INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE	34
14.3	INDEMNISATION DES SUJETS	34
14.4	INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE	34
14.5	AUTORISATION DES LIEUX.....	34
14.6	OBLIGATIONS LEGALES	34
15	FINANCEMENT ET ASSURANCE	35
15.1	SOURCE DE FINANCEMENT.....	36
15.2	ASSURANCE.....	36
16	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	36
16.1	MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP.....	36
16.2	MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT.....	36
17	BIBLIOGRAPHIE	37
18	LISTE DES ADDENDA	38
18.1	LISTE DES INVESTIGATEURS	38
18.2	FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	38
18.3	FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE GROSSESSE	38
18.4	BROCHURE INVESTIGATEUR	38
18.5	DOCUMENTATION SONDE LICOX®, INTEGRA	38

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	Utilisation d'un transporteur d'oxygène M101 chez des patients SDRA COVID 19+, en insuffisance respiratoire aiguë réfractaire sous ventilation mécanique non éligible à l'oxygénation extracorporelle par ECMO : the MONACO study
Acronyme/référence	MONACO
Investigateur principal	P ^r Bernard CHOLLEY Service d'Anesthésie Réanimation Hôpital européen Georges-Pompidou Tél : 01 56 09 25 15 Courriel: bernard.cholley@aphp.fr
Responsable scientifique (le cas échéant)	P ^r Laurent LANTIERI Service de Chirurgie Plastique Esthétique et Reconstructrice Hôpital européen Georges-Pompidou Tél : 01 56 09 53 20 Courriel : laurent.lantieri@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>L'infection à SARS-CoV-2 est responsable de la pandémie de Covid-19 qui entraîne des SDRA parfois très sévères. En l'absence de réponse au traitement habituel (ventilation protectrice, curarisation, décubitus ventral, NO inhalé), le seul recours repose sur l'oxygénation extracorporelle par ECMO veino-veineuse (VV). Or, d'une part certains patients présentent des contre-indications à cette thérapeutique, d'autre part dans le contexte d'épidémie actuel, cette ressource risque fort de ne pas pouvoir être proposée à tous les patients qui la justifieraient pour des raisons de disponibilité. Ces patients risquent donc d'évoluer vers la défaillance multi viscérale et le décès en l'absence de d'amélioration de leur oxygénation tissulaire.</p> <p>Nous faisons l'hypothèse que l'administration intraveineuse d'un transporteur d'oxygène M101 à très haute affinité pour l'oxygène permettrait d'augmenter le contenu artériel en oxygène malgré la défaillance pulmonaire et permettrait une meilleure oxygénation tissulaire.</p> <p>Cette molécule n'ayant jamais été administrée chez l'Homme, nous proposons de conduire une étude de preuve de concept pour vérifier l'innocuité et l'efficacité de ce traitement chez des patients en SDRA Covid-19 réfractaires et récusés pour l'ECMO VV</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p><u>Objectif:</u> Démontrer la sécurité du traitement en vérifiant l'absence d'événements indésirables au décours immédiat de l'administration : manifestations anaphylactiques, baisse brutale de la pression artérielle, décès dans les 6 premières heures suivant la fin d'administration du produit, ou dégradation aiguë de la fonction rénale ou hépatique dans les 48H suivant l'administration.</p> <p><u>Critère d'évaluation principal :</u> Critère composite regroupant tous les événements indésirables graves survenant suivant l'administration du produit : manifestations anaphylactiques, baisse brutale de la pression artérielle, thrombose massive, décès dans les 6 heures suivant la fin d'administration du produit, ou dégradation aiguë de la fonction rénale ou hépatique dans les 48 H.</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<p><u>Objectifs secondaires :</u> - Démontrer que l'administration de M101 permet d'améliorer l'oxygénation tissulaire</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Estimer les possibilités d'amélioration de la morbi-mortalité - Affiner la posologie et la vitesse de perfusion du traitement. <p><u>Critères d'évaluation secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères d'amélioration de l'oxygénation tissulaire (H6 post injection versus pré-injection) a) oxygénation systémique : augmentation à H6 de la PaO₂, SvO₂, SpO₂, rapport PaO₂/FiO₂ b) oxygénation locale : augmentation à H6 de la PO₂ tissulaire (PtO₂) mesurée par une sonde Licox® (Integra) sous-cutanée - Régression d'une anaérobiose suggérée par la baisse du lactate sérique à H6 - Evolution à H12, H24, H48 de la ScvO₂, du rapport PaO₂/FiO₂, du lactate - Evolution quotidienne du score SOFA pendant tout le séjour en réanimation - Nombre de jours vivants à J30, taux de survie. - Nombre de jours hors ventilation mécanique à J30. - Nombre de jours hors curarisation à J30. - Nombre de jours hors service de réanimation à J30. - Nombre de séances de décubitus ventral. - Nombre de ré-administration de M101.
Schéma expérimental	Inclusion séquentielle de 10 patients, avec évaluation à 48h de chaque patient avant inclusion du suivant.
Population concernée	<ul style="list-style-type: none"> - Patients COVID-19+ - En SDRA sévère avec hypoxémie réfractaire au traitement usuel - Non éligible à l'ECMO
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients COVID-19 positifs hospitalisés en service de réanimation, intubés et sous ventilation mécanique pour SDRA sévère (cad : PaO₂/FiO₂ ≤ 80 mmHg avec pression expiratoire positive [PEP] ≥ 10 cm H₂O). - Absence de réponse satisfaisante au traitement usuel associant : <ul style="list-style-type: none"> - Ventilation protectrice avec PEP ≥ 10 cm H₂O - Curarisation si désadaptation au respirateur - Décubitus ventral - Voire, utilisation éventuelle de monoxyde d'azote inhalé - Refus du centre expert d'autoriser la mise en place d'une ECMO VV devant le terrain du patient, ou indisponibilité en raison d'une demande excessive par rapport à l'offre en contexte d'épidémie. - Patients âgés de 18 à 85 ans inclus.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients déjà en défaillance multi viscérale chez qui la réversibilité de la situation paraît improbable : - Patient ventilé depuis plus de 5 jours - lactate > 4 mmol/l - Insuffisance hépatique : TP < 50%, ASAT et/ou ALAT = Nrle x 10, ou hypoglycémies sous G30% - Noradrénaline IVSE avec posologie > 0.3 µg/kg/min - Insuffisance rénale aiguë (AKI stade III, cad : créatininémie 3 fois supérieure à la valeur de base (si connue) ou valeur absolue de la créat >353 µmol/l, ou initiation d'une dialyse ; et débit urinaire < 0.3 ml/kg pendant 24h ou anurie pendant 12H) - Patient inclus dans une autre étude si l'hypoxémie réfractaire constitue un critère de jugement - Patients atteints d'une anomalie congénitale ou acquise de l'hémoglobine ; Maladie de Vaquez ; Hémopathie maligne - Patients présentant une TVP proximale - Femmes enceintes

Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche	M101 sera administré à la posologie de 70 mg/kg par voie intraveineuse, après réalisation d'une dose test de 10 mg. La dose totale pourra être augmentée à 140 mg/kg en cas de bonne tolérance si l'effet sur l'oxygénation n'est pas détectable. M101 sera administré en IVSE (chaque flacon de 20 ml en 10 min) pour atteindre la dose cumulée de 70 mg/kg. Une évaluation complète de la tolérance est faite avant de procéder à l'injection de chaque nouveau flacon.
Groupe comparateur	NA
Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche	Mesure de l'oxygénothérapie tissulaire par sonde Licox® sous-cutanée
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	Amélioration de la survie Diminution de la durée de la ventilation artificielle (diminution des coûts) Possibilité de traiter un plus grand nombre de patients en cas de manque d'ECMO ou de respirateurs.
Risques et contraintes ajoutés par la recherche	Les risques ajoutés par la recherche : - anaphylactique (rare), - surcharge liquidienne (risque faible car volume maximum injecté prévu de 200 ml pour la posologie de 140 mg/kg) Niveau de risque de la recherche D (first-in-man)
Déroulement pratique	Inclusion des sujets en réanimation, séquentiellement sur autorisation du comité ad hoc Traitement par injection de M101 Surveillance des paramètres de sécurité à H6, H12, H24 et H48 Surveillance des paramètres d'efficacité à H6, H12 et H24, puis quotidienne jusqu'au 30 ^{ème} jour en réanimation ou jusqu'au décès ou à la sortie de réanimation.
Nombre de sujets sélectionnés	10
Nombre de centres	3
Durée de la recherche	Préciser : - durée d'inclusion : 2 mois - durée de participation (traitement + suivi) : Le traitement sera répété en fonction de l'efficacité - durée de suivi : 1 mois Durée totale : 3 mois
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	1.67
Analyse statistique	Analyse descriptive. Description de cas
Source de financement	Le M101 est fourni par Hemarina Le reste de la recherche est financé par l'AP-HP
Comité de Surveillance Indépendant prévu	Oui

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

L'infection à SARS-CoV-2, responsable de l'actuelle pandémie de Covid-19, se manifeste (entre autres) par des pneumopathies pouvant être fatales^{1,2}. En l'absence de traitement étiologique validé, l'essentiel de la prise en charge des patients en détresse respiratoire est purement symptomatique et repose sur la ventilation protectrice (faible volume courant et pression expiratoire positive [PEP]), sur l'utilisation de myorelaxants (curares) en cas de désadaptation au respirateur, et sur le positionnement en décubitus ventral des patients les plus hypoxémiques afin de recruter du parenchyme pulmonaire atelectasié et d'améliorer les rapports ventilation/perfusion. En l'absence de réponse à ces thérapeutiques, le dernier rempart pour éviter la défaillance multi viscérale secondaire à l'hypoxémie réfractaire est le recours à l'oxygénation extracorporelle par ECMO veino-veineuse (VV).

Malheureusement, en raison de l'ampleur de la pandémie, les industriels sont dans l'impossibilité de répondre à l'augmentation de la demande actuelle et le stock de circuits d'ECMO disponibles est extrêmement réduit, et ce sans espoir d'amélioration dans des délais « utiles ». L'organisation de crise mise en place en Ile-de-France prévoit de centraliser toutes les demandes de mise en place d'ECMO VV afin d'en évaluer la pertinence et de réserver cette ressource aux patients les plus enclins à en bénéficier. Cette situation dramatique risque de laisser sans alternative thérapeutique un nombre non négligeable de patients en hypoxémie réfractaire. C'est dans ces circonstances extrêmes que nous proposons de recourir à une nouvelle approche thérapeutique représentée par l'hémoglobine de ver marin développée par le laboratoire Hemarina. Cette molécule a la capacité de transporter une grande quantité d'oxygène et pourrait améliorer le contenu artériel en O₂ dans une situation où l'échangeur pulmonaire est défaillant. La technologie d'Hemarina est basée sur un transporteur d'oxygène universel appelé M101 (HEMO2life® est un flacon qui contient 20 ml de M101 à une concentration de 50g/L). Cette molécule est une hémoglobine extracellulaire constituée par l'association de 156 chaînes de globines similaires aux globines de l'HbA et de 42 chaînes de structure qui confèrent à la molécule une activité anti-oxydante de type superoxyde dismutase. Cette molécule est constituée d'une structure hexagonale (deux hexagones superposés) de dimensions nanométriques (25 nm x 15 nm). Sa taille est donc environ 250 fois plus petite que la taille d'un globule rouge. Elle a une capacité de transport 40 fois plus importante que l'HbA. Elle n'est pas glycosylée. Le tableau ci-dessous issu de Tsai *et al.*³ donne les principales caractéristiques de ce pigment respiratoire.

Table 1. Functional Properties of HEMOXYCarrier®

P50 (mmHg)	7.05 ± 0.93 ^{a)} (n=9)
n50	2.54 ± 0.23 ^{a)} (n=9)
Bohr coefficient ^{b)}	-0.5 ^{a)}
ΔH (KJ mol ⁻¹) ^{b)}	-19 ^{a)}
COP (mmHg) ^{c)}	1.0
Viscosity (cP) ^{c)}	1.23
SOD activity (U/mg Hb) ^{d)}	3.53 ± 0.02 (n=3)
CN inhibition	100% ^{e)}
Fe (atom/molecule)	156 ^{f)}
Cu (atom/molecule)	3.58 ± 1.17 (n=5) ^{g)}
Zn (atom/molecule)	5.13 ± 0.75 (n=5) ^{g)}

a) The oxygen equilibrium binding data were collected in dissolved lyophilized plasma (Sigma) in 10 mM HEPES, pH 7.35 at 37°C for a final heme concentration of 40 mg/mL. The Bohr coefficient was measured over the pH range 7.2-7.6, and the temperature effect from 33°C to 41°C, which corresponds to the range of values encountered in human, including pathological cases.

b) The Bohr coefficient and temperature sensitivity of hemoglobin are calculated as previously described [24].

c) COP and viscosity were determined on a M101 sample of 58 mg/mL at room temperature on an Onkometer BMT 293 (BMT MESSTECHNIK GMB, Germany) according to the company protocol and on a Brookfield viscometer (Brookfield Engineering Laboratories Vertriebs, Germany) according to the manufactures protocol.

d) The SOD activity was determined using the Flohé and Ötting method [25] and value come from [12].

e) HEMOXYCarrier® was incubated for 10 min with 50 mM KCN prior to the addition of xantine oxidase.

f) Fe was determined by mass spectrometry [11].

g) The Cu and Zn contents were determined by inductively coupled plasma-MS [26].

Nous proposons donc de conduire une étude de preuve de concept pour une première utilisation humaine de l'hémoglobine de ver marin (M101) pour vérifier chez des patients en hypoxémie réfractaire, non éligibles à l'ECMO et donc à très haut risque de décès par défaillance multi viscérale, que l'administration IV de M101 est sans danger et améliore l'oxygénation du sang (PaO₂) et des tissus (PtiO₂, mesurée par sondes Licox®, Integra). Chaque patient sera son propre témoin (avant-après), et notre objectif principal est d'établir la sécurité de l'injection de M101 en recherchant tous les événements indésirables graves qui pourraient survenir dans les 6 premières heures (manifestations anaphylactiques, baisse brutale de la pression artérielle, décès...) ou les dégradations aiguës de la fonction rénale ou hépatique survenant dans les 24 premières heures suivant l'administration du produit. Le choix d'une fenêtre étroite de 6 heures pour les événements majeurs (anaphylaxie, choc, décès) est lié à l'instabilité potentielle des patients en SDRA dont l'évolution peut être défavorable à très court terme pour des raisons indépendantes de l'administration de M101. En objectifs secondaires, nous vérifierons : 1) si M101 améliore les paramètres d'oxygénation (PaO₂, PtiO₂, PaO₂/FiO₂, SvO₂, SpO₂, NIRS) à H6, H12, et H24 de son administration; 2) la nécessité éventuelle de renouveler l'administration du produit au-delà de sa demi-vie de 72H ; 3) l'évolution de la concentration des lactates sériques, reflet de l'anaérobiose ; 4) l'évolution quotidienne des défaillances multiviscérales évaluées par le score SOFA.

2.1 Hypothèses de la recherche

Le contenu artériel en oxygène (CaO₂) normal est proche de 20 mL d'O₂ par dL de sang. Si la saturation artérielle en O₂ passe de 100% à 80%, le CaO₂ tombe à 15 ml d'O₂ par dL de sang. En situation de transport en O₂ insuffisant, la saturation veineuse en O₂ [SvO₂] s'abaisse en raison de l'augmentation d'extraction par l'organisme. Nous faisons l'hypothèse que l'administration de

M101 en augmentant le CaO₂ améliorera l'oxygénation tissulaire et réduira le coefficient d'extraction, témoignant ainsi que le transport d'oxygène aux tissus est plus adéquat.

2.2 Description des connaissances relatives à la pathologie concernée

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë qui accompagne la pneumopathie due au SARS-CoV-2 est encore mal connu et les descriptions publiées peu nombreuses^{1, 2}. Ce qui est clair c'est qu'aucune thérapeutique n'a jusqu'à présent été démontrée comme efficace dans cette pathologie⁴. Plusieurs molécules sont des candidates potentiellement intéressantes au vu des connaissances physiopathologiques que nous avons de cette maladie. Celles-ci incluent l'association hydroxy-chloroquine/azithromicine, les thérapeutiques ciblant les cytokines, et les antirétroviraux. Aucun de ces traitements ne paraît pertinent en situation de détresse respiratoire aiguë réfractaire.

2.3 Résumé des expérimentations précliniques et des essais cliniques concernés

La technologie du laboratoire Hémarina repose sur les propriétés de l'hémoglobine du ver marin arénicole (M101). Cette hémoglobine extracellulaire a une capacité oxygénante 40 fois supérieure à l'hémoglobine des vertébrés. Par ailleurs, la taille de cette molécule est 250 fois inférieure à celle du globule rouge de l'homme lui permettant de diffuser dans tous les territoires de la microcirculation, sans diffuser hors du secteur vasculaire. Cette technologie a fait l'objet de nombreuses publications⁵.

La biocompatibilité de M101 a été vérifiée expérimentalement. Les études précliniques ont été sélectionnées conformément à la norme ISO 10993 (Évaluation biologique des dispositifs médicaux, partie 1), en utilisant une méthodologie d'évaluation des risques biologiques et en tenant compte de l'utilisation prévue du produit. Les évaluations suivantes ont été réalisées : cytotoxicité, irritation cutanée, hypersensibilisation retardée, toxicité systémique, génotoxicité, biodégradation dans le plasma humain, immunotoxicité et pyrogénicité.

M101 s'est révélé bien toléré et n'a pas induit de toxicité. Il est apyrogène et dépourvu d'effets mutagènes, n'est pas cytotoxique et n'est pas irritant⁶.

Administré par voie intraveineuse à des hamsters et des rats, M101 n'a révélé aucun effet aigu sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle et n'a pas entraîné de vasoconstriction microvasculaire^{3,6,7}. Dans une autre étude⁸, le M101 marqué par fluorescence a été administré à des souris (60 mg/kg, 600 mg/kg, 1200 mg/kg) et s'est révélé sûr, les animaux ne présentant aucun signe clinique anormal. Dans ces modèles in vivo précliniques, M101 a permis une meilleure oxygénation tissulaire, notamment cérébrale (mesures tissulaires directes)⁷.

L'hémoglobine extracellulaire M101 a été évaluée dans la transplantation rénale chez l'homme lors de l'étude OXYOP (NCT02652520). Cette étude, la première réalisée chez l'Homme, a démontré que l'ajout du transporteur d'oxygène M101 à la solution de conservation des greffons rénaux est sûre. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour montrer la supériorité de M101, l'analyse des critères secondaires d'efficacité montre significativement moins de DGF (Delayed Graft Function) et une meilleure fonction rénale chez les receveurs des reins préservés avec M101⁹. Cette étude plaide pour l'utilisation de M101 dans la conservation des organes, et pour de nouvelles investigations évaluant le rapport coût / efficacité et bénéfique à long terme de M101 (étude OXYOP2 NCT04181710 en cours). Elle justifie également de nouvelles pistes de recherche et l'utilisation de M101 dans les maladies liées à l'ischémie-reperfusion et à l'hypoxie.

Les patients en situation d'hypoxémie profonde échappant aux thérapeutiques usuelles et ne pouvant pas bénéficier d'oxygénation extracorporelle dans le contexte de pandémie de Covid-19 pourraient constituer une population susceptible de bénéficier de l'administration intra-veineuse de M101.

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

S'agissant d'une première utilisation en injection intraveineuse chez l'Homme, nous avons choisi de prendre une population de patients en réanimation en SDRA dans le cadre du Covid-19, en situation d'hypoxémie réfractaire malgré des soins optimaux, et récusés pour l'oxygénation extracorporelle par ECMO. Il s'agit donc de patients menacés d'évolution fatale à court terme si l'hypoxémie se prolonge ou s'aggrave, aboutissant à la défaillance multiviscérale et au décès.

2.5 Description succincte du produit expérimental

M101 est un transporteur d'oxygène universel. Il s'agit de l'hémoglobine de ver marin (*Arenicola marina*) développée par le laboratoire Hemarina. Cette molécule est une hémoglobine extracellulaire, qui a la capacité de fixer une grande quantité d'oxygène. Elle a une capacité de transport 40 fois plus importante que l'HbA. Elle pourrait donc augmenter le contenu artériel en O₂ dans une situation où l'échangeur pulmonaire est défaillant. Sa taille est environ 250 fois plus petite que la taille d'un globule rouge.

2.6 Description et justification des modalités d'utilisation du produit et de la durée de traitement

M101 a déjà été utilisé à la concentration de 1 g/L dans la solution UW-Belzer (solution de préservation d'organes) pour préserver des reins en attente de transplantation. Cette expérimentation réalisée lors d'un essai clinique a démontré la sécurité du produit et a montré des données de performance prometteuses (essai OXYOP, NCT02652520)⁹. Cette dose sera utilisée dans une première approche (1 g par litre de sang).

L'apport de 5 g de M101 pour un sujet de 70 kg (≈ 70 mg/kg) dont le volume sanguin est estimé à 5 litres représente une augmentation du contenu artériel en O₂ de 1 mL d'O₂ pour 100 mL de sang (soit 5% du CaO₂ « physiologique »). L'administration commencera par une « dose test » de 10 mg pour vérifier l'absence de réaction anaphylactique. Puis, chaque flacon de 20 mL (1 g) sera administré par voie intraveineuse à la seringue électrique (20 mL en 10 min). Une évaluation de la tolérance sera effectuée après l'administration de chaque flacon de 20 mL, en vérifiant l'absence de rash cutané, de bronchospasme, d'hypotension ou de tachycardie brutale pendant les 5 minutes suivantes avant de passer au flacon suivant.

Si l'administration de 70 mg/kg de M101 (soit 1,4 mL/kg) n'améliore pas significativement les paramètres d'oxygénation tissulaire ET SI la dose initiale est bien tolérée, nous renouvelerons l'administration de 70 mg/kg de M101 pour un total de 140 mg/kg qui correspondra à une augmentation de 10% du CaO₂.

En cas de bonne tolérance et d'effets bénéfiques confirmés sur l'oxygénation tissulaire, le médicament à l'étude pourra être réinjecté si les stigmates d'hypoxie réapparaissent, dans ce cas, une injection de 70 à 140 mg/kg toutes les 48h pourra être proposée et ce, de façon itérative jusqu'à la récupération de l'échangeur pulmonaire ($PaO_2/FiO_2 > 150$).

D'autres études effectuées sur des rongeurs ont montré que des injections de 60 mg/kg, 600 mg/kg et 1200 mg/kg étaient bien tolérées⁸. Des doses plus élevées pourront être envisagées ultérieurement si les paramètres de performance mentionnés ci-dessus ne sont pas atteints, après avis des comités ad-hoc, et soumission aux autorités.

Nous monitorerons les paramètres d'oxygénation sanguine (PaO_2 , SpO_2 , SvO_2) et tissulaire ($PtiO_2$ mesurée par sonde Licox® sous-cutanée, Integra), et le taux de lactates sériques en prenant comme critère de jugement la valeur à H6 que nous comparerons à la valeur avant administration de M101. Enfin, dans l'hypothèse où le produit serait bénéfique et améliorerait l'oxygénation tissulaire, nous quantifierons quotidiennement le score SOFA de défaillance viscérale.

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

Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation de M101 dans les cas d'insuffisance respiratoire aiguë, imputable au COVID-19, serait en mesure de permettre une amélioration du transport d'oxygène aux tissus et que ceci pourrait éviter l'évolution vers une défaillance multi viscérale en cas de persistance ou d'aggravation de l'hypoxémie.

Toxicité systémique : Tous les essais effectués chez les animaux rongeurs et porcs ont montré une bonne tolérance du produit. Dans l'essai clinique OXYOP⁹ les greffons ont été exposés quelques heures (10h à 30h) à des concentrations de 1 g/L. Il n'y a eu aucune conséquence fonctionnelle sur la reprise de fonction des greffons, plutôt même une amélioration excluant a priori une toxicité cellulaire sur les cellules rénales (glomérulaires, tubulaires) mais aussi sur les cellules endothéliales vasculaires. Des biopsies systématiques précoces et à distances ont montré que l'intégralité des structures histologiques étaient préservées. De plus les biopsies n'ont montré aucune image de thrombose ni d'anomalie de la microcirculation pouvant évoquer une quelconque toxicité endothéliale.

Toxicité rénale : S'agissant d'une hémoglobine extracellulaire une toxicité rénale tubulaire pourrait être suspectée. Cependant le haut poids moléculaire de la protéine exclut a priori son passage dans l'urine et donc son contact avec les cellules tubulaires rénales. Ceci a été confirmé chez la souris, il n'y a pas de clairance rénale du produit. De plus, les travaux réalisés en préservation d'organe chez l'animal et chez l'Homme ont tous montré non seulement une innocuité mais plus encore une amélioration des paramètres fonctionnels des greffons rénaux. Dans ces conditions une toxicité rénale du produit est hautement improbable.

Toxicité pulmonaire : Une étude portant sur la préservation de poumons de porc n'a révélé aucune toxicité et a permis une meilleure reprise des fonctions des greffons après transplantation (Glorion *et al.*, Artif Cells Nanomed Biotechnol 2018).

Toxicité cardiaque : Une étude portant sur la préservation de cœur de rat n'a révélé aucune toxicité et a permis une meilleure reprise des fonctions des greffons après transplantation (Teh *et al.*, Artif Cells Nanomed Biotechnol 2017).

Toxicité hépatique : Une étude portant sur la préservation de foie de porc n'a révélé aucune toxicité et a permis une meilleure reprise des fonctions des greffons après transplantation (Alix *et al.*, soumis).

Toxicité tissulaire : Une première mondiale réalisée par le Pr. Lantieri a permis de réaliser une seconde greffe de visage chez un patient avec des résultats remarquables à deux ans (Lantieri *et al.*, in preparation)

3 OBJECTIFS

3.1 Objectif principal

Démontrer la sécurité du traitement en vérifiant l'absence d'événements indésirables au décours de l'administration du produit (manifestations anaphylactiques, baisse brutale de la pression artérielle, décès, dégradation aiguë de la fonction rénale ou hépatique).

On rappelle que du fait de leur gravité, ces patients sont susceptibles d'avoir une évolution défavorable sans que celle-ci ne soit imputable à l'injection de M101. C'est pourquoi, lors de cette étude « pilote » de preuve de concept, nous nous attacherons à dépister une intolérance précoce (< 6H de la fin d'administration du produit, ou <48 H pour les altérations rénales et hépatiques aiguës) suivant l'administration du produit.

En cas d'amélioration clinique, M101 pourra être ré-injecté si besoin afin de maintenir le contenu artériel à un niveau adéquat jusqu'à l'amélioration de l'échangeur pulmonaire.

3.2 Objectifs secondaires

- Évaluer la tolérance du produit 48 heures après son administration.
- Démontrer que l'administration de M101 permet d'améliorer l'oxygénation tissulaire.
- Préciser la posologie permettant d'obtenir de façon prévisible une amélioration des paramètres d'oxygénation.
- Évaluer l'évolution des lactates sériques (reflet de l'anaérobiose) au décours de l'administration de M101
- Évaluer l'évolution des défaillances d'organes au cours des jours qui suivent l'administration

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Critères d'évaluation de la recherche.

4.1.1 Critère d'évaluation principal

Critère composite regroupant tous les événements indésirables graves suivant l'administration du produit, définis ci-dessous :

- Mort à H6 de la fin d'administration du produit
- État de choc réfractaire (PA < 80 mmHg malgré noradrénaline > 0.3 µg/kg/min) à H6 de la fin d'administration du produit
- Choc anaphylactique, exanthème, syndrome de Lyell, dermite bulleuse à H6 de la fin d'administration du produit
- Thrombose massive : embolie pulmonaire avec retentissement hémodynamique à H6 de la fin d'administration du produit
- Toute autre manifestation grave menaçant le pronostic vital à court terme à H6 de la fin d'administration du produit
- Insuffisance rénale aigue : (AKI stade III, cad : créatininémie 3 fois supérieure à la valeur de base (si connue) ou valeur absolue de la créat > 353 µmol/l, ou initiation d'une dialyse ; et débit urinaire < 0.3 mL/kg pendant 24h ou anurie pendant 12H) à H48
- Insuffisance hépatique (TP < 50%, transaminases ≥ 10 fois la normal), hypoglycémies sous G30%) à H48

4.1.2 Critères d'évaluation secondaires

- Critères d'amélioration de l'oxygénation tissulaire (H6 post injection versus pré-injection)
 - oxygénation systémique : augmentation à H6 de la PaO₂, SvO₂, SpO₂, rapport PaO₂/FiO₂
 - oxygénation locale : augmentation à H6 de la PtiO₂ mesurée par une sonde Licox® sous-cutanée
- Régression d'une anaérobiose suggérée par la baisse du lactate sérique à H6
- Évaluation du critère composite de tolérance à H48
- Évolution à H12, H24, H48 de la ScvO₂, du rapport PaO₂/FiO₂, du lactate sérique
- Évolution quotidienne du score SOFA pendant tout le séjour en réanimation
- Évolution à J30 :
 - Nombre de jours vivant, taux de survie
 - Nombre de jours hors ventilation mécanique
 - Nombre de jours hors curarisation
 - Nombre de jours hors service de réanimation
 - Nombre de séances de décubitus ventral
 - Nombre de ré-administration de M101.

4.2 Description de la méthodologie de la recherche

4.2.1 Plan expérimental

Nous proposons de faire une étude de preuve de concept. Elle se limite volontairement à 10 patients. Elle peut être stoppée sur proposition du comité de surveillance indépendant (CSI) avant en fonction des événements indésirables graves constatés et transmis par le promoteur.

Le dosage prévu dans ce contexte a été évalué sur la base du contenu artériel d'oxygène cible. Il n'y a pas d'escalade de dose prévue entre les différents patients. Mais une évaluation de la tolérance du produit sera réalisée après l'injection de chaque gramme (20 mL) de produit.

Après une dose test de 10 mg, M101 sera administré en IV lente à dose progressive sur 1 h, pour atteindre la dose cumulée de 70 mg/kg. Cette dose sera renouvelée 1 fois en cas de bonne tolérance et d'absence d'amélioration suffisante des paramètres d'oxygénation (PaO_2 , $PtiO_2$, SvO_2). Un deuxième lot de produit sera alors décongelé (temps requis: 1h) et administré dès que possible.

Si les stigmates d'hypoxie réapparaissent, une injection de 70 à 140 mg/kg toutes les 48h pourra être proposée et ce, de façon itérative jusqu'à la récupération de l'échangeur pulmonaire ($PaO_2/FiO_2 > 150$).

Nous prévoyons une inclusion séquentielle avec recueil de l'avis du CSI. L'inclusion de chaque patient est conditionnée par la tolérance au traitement des patients précédents. Ainsi, le CSI décrètera au bout de 48H suivant l'injection si le patient suivant peut être inclus dans l'étude. Les données recueillies seront portées à la connaissance de l'ensemble des investigateurs impliqués dans le contexte d'inclusions séquentielles des 10 premiers patients. Ces éléments séquentiels seront communiqués sans délai à l'ANSM. Elles seront sous le contrôle du CSI. (cf détails infra).

4.2.2 Nombre de centres participants

Initialement, nous proposons de recruter les patients sur 3 centres : réanimation chirurgicale de l'HEGP (P^r Cholley), réanimation médicale de la Pitié Salpêtrière (P^r Combes) et réanimation chirurgicale de la Pitié-Salpêtrière (P^r Constantin).

4.2.3 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

4.2.4 Groupe contrôle

Nous constituerons a posteriori un groupe contrôle, apparié sur âge et sexe, de patients remplissant les critères d'inclusion préalablement au début de l'étude (témoins historiques). Malgré la létalité très élevée de cette pathologie, le groupe témoin est nécessaire pour l'interprétation des résultats

5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur tente de recueillir le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant, selon la procédure décrite infra

Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche.

5.1 Visite d'inclusion

La visite d'inclusion a lieu au moment où le critère de mise sous ECMO est retenu et que celle-ci est écartée par le comité adjudicateur d'Ile-de-France.

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
Personne de confiance	L'investigateur principal ou collaborateur médecin déclaré et formé à la recherche	Au moment où le patient présente les critères de mise sous ECMO mais que celle-ci est écartée par le Comité Adjudicateur d'Ile-de-France	Dès que possible

Lors de cette visite, l'investigateur vérifie les critères d'inclusion / non inclusion. Le consentement du proche doit être recherché dès que possible, jusqu'à ce que le patient soit apte à consentir et jusqu'à la fin de la participation du patient à la recherche.

Le traitement du patient est initié selon les modalités décrites §2.6

Les données collectées lors de cette visite sont :

- Critères d'inclusion/non inclusion
- Données démographiques
- Antécédents médicaux
- Histoire de la maladie
- Données biologiques et physiologiques
- Examen clinique préalable au traitement
- Score SOFA
- PaO₂, SvO₂, SpO₂, rapport PaO₂/FiO₂, PtiO₂
- Bilan biologique initial comprenant créatininémie, lactates sériques, TP, glycémie, transaminases, d-dimère, haptoglobine, iono-urinaire, protéinurie
- Administration du traitement à l'étude (heures, doses, ...)
- EI/EIG per-procédure

5.2 Visites de suivi de la recherche

Le patient sera suivi quotidiennement avec recueil du score SOFA pendant tout le séjour en réanimation. Les données suivantes seront collectées:

- Évolution en continu de PtiO₂
- Évolution quotidienne de la ScvO₂, du rapport PaO₂/FiO₂, du lactate sérique, de la bilirubine, de la créatininémie, des transaminases, TP, glycémie, d-dimère, haptoglobine, iono-urinaire, protéinurie
- Évolution quotidienne du score SOFA pendant tout le séjour en réanimation
- Apparition d'EI/EIG :
 - Mort
 - Etat de choc réfractaire (PA < 80 mmHg malgré noradrénaline > 0.3 µg/kg/min)
 - Hypoxémie réfractaire (PaO₂/FiO₂ < 80)
 - Choc anaphylactique, exanthème, syndrome de Lyell, dermite bulleuse.
 - Thrombose massive : embolie pulmonaire avec retentissement hémodynamique
 - Insuffisance rénale aigue : (AKI stade III, cad : créatininémie 3 fois supérieure à la valeur de base (si connue) ou valeur absolue de la créat > 353 µmol/l, ou initiation d'une dialyse ; et débit urinaire < 0.3 mL/kg pendant 24h ou anurie pendant 12H)
 - Insuffisance hépatique (TP < 50%, transaminases ≥ 10 fois la normal), hypoglycémies sous G30
 - Toute autre manifestation grave menaçant le pronostic vital à court terme

- Administration du traitement de l'étude (heures, doses)

Suivi à H6 :

- Examen clinique, notamment recherche de signes de choc et manifestations d'hypersensibilité
- PaO₂, SvO₂, SpO₂, rapport PaO₂/FiO₂, PtiO₂
- Bilan biologique comprenant créatininémie, lactates sériques,, glycémie, transaminases, d-dimère, haptoglobine, iono-urinaire, protéinurie
- EI/EIG

Suivi à H12 :

- PaO₂, SvO₂, SpO₂, rapport PaO₂/FiO₂, PtiO₂
- Dosage des lactates sériques
- EI/EIG

5.3 Visite de fin de la recherche

Le suivi du patient se termine à J30 post première administration du traitement, ou au décès ou à la sortie du patient de réanimation s'ils surviennent avant. Les données suivantes seront collectées.

Sera noté après la perfusion de M101

- Nombre de jours de survie.
- Nombre de jours de ventilation mécanique.
- Nombre de jours de curarisation.
- Nombre de jours en service de réanimation.
- Nombre de séance de décubitus ventral.
- Recueil des effets secondaires potentiels EI/EIG

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

Durée de la période d'inclusion	2 mois
<ul style="list-style-type: none"> Durée d'utilisation du dispositif : 	M101 est conservé à -20°C. Il est décongelé en air ambiant avant injection. Il sera administré à la dose de mg/kg par voie intraveineuse, après réalisation d'une dose test de 10 mg (1 ml d'une solution constituée d'1 mL de M100 dilué dans 5 mL de sérum physiologique). M101 sera ensuite administré en IV lente à dose progressive sur 60 min, pour atteindre la dose cumulée de 70 mg/kg. En fonction de la tolérance, injection toutes le 48h
<ul style="list-style-type: none"> Durée du suivi : 	Sortie de réanimation, dans la limite de 30 jours maximum après inclusion
Durée totale de la recherche :	3 mois

5.5 Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

Actions	J-0 jours Inclusion	H6; H12;	J0-J30 (suivi quotidien)	Fin d'étude (J30 ou sortie d'hospitalisation ou décès)
Information	X			

Consentement éclairé	X			
Vérification des Critères d'inclusion et de non inclusion	X			
Antécédents	X			
Examen clinique*	X		X	X
Score SOFA	X		X	X
Examens para-cliniques*	X		X	X
PaO ₂ , SvO ₂ , SpO ₂ , rapport PaO ₂ /FiO ₂	X	X	X	X
PtiO ₂	X	X	X	X
Test de grossesse (urinaire ou sanguin)	X			
Analyses* (biochimie, hématologie...)	X	X	X	X
créatininémie, TP, glycémie, transaminases, d-dimère, haptoglobine, iono-urinaire, protéinurie	X	X	X	
Lactates sériques	X	X	X	
Utilisation des dispositifs	X		X*	
Evénements indésirables	X	X	X	X

* En cas de bonne tolérance et d'effets bénéfiques confirmés sur l'oxygénation tissulaire, le médicament à l'étude pourra être réinjecté si les stigmates d'hypoxie réapparaissent, dans ce cas, une injection de 70 à 140 mg/kg toutes les 48h

5.6 Distinction soin-recherche

TABLEAU : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

Actes, procédures et traitements réalisés dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>	Actes, procédures et traitements ajoutés par la <u>recherche</u>
Traitements		M101
Examens	Monitoring continu des constantes vitales	Test de grossesse initial PtiO ₂ par sonde Licox®
Prises de sang	Gaz du sang artériel et veineux quotidien	

6 CRITERES D'ELIGIBILITE

6.1 Critères d'inclusion

- Patient diagnostiqué COVID-19 positif hospitalisé en service de réanimation, intubé et sous ventilation mécanique pour SDRA sévère (cad : PaO₂/FiO₂ ≤ 80 mmHg avec pression expiratoire positive [PEP] ≥ 10 cm H₂O).
- Patient âgé de 18 à 85 ans inclus
- Absence de réponse (cad : PaO₂/FiO₂ restant ≤ 80 mmHg) malgré le traitement usuel associant :
 - ventilation protectrice avec PEP ≥ 10 cm H₂O
 - curarisation si désadaptation au respirateur
 - décubitus ventral effectué, ou en cours
 - voire, utilisation éventuelle de monoxyde d'azote inhalé si jugé opportun par le médecin en charge du patient

- Refus du centre expert d'autoriser la mise en place d'une ECMO VV devant le terrain du patient, ou indisponibilité en raison d'une demande excessive par rapport à l'offre en contexte d'épidémie.
- Consentement recueilli selon le processus détaillé infra.

6.2 Critères de non inclusion

- Patient déjà en défaillance multiviscérale chez qui la réversibilité de la situation paraît improbable :
 - Patient ventilé depuis plus de 5 jours
 - Lactates sériques > 4 mmol/L
 - Insuffisance hépatique : TP < 50%, ou hypoglycémies sous G30%
 - Noradrénaline IVSE avec posologie > 0.3 µg/kg/min
 - Insuffisance rénale aiguë (AKI stade III, cad : créatininémie 3 fois supérieure à la valeur de base (si connue) ou valeur absolue de la créatininémie > 353 µmol/L, ou initiation d'une dialyse ; et débit urinaire < 0,3 mL/kg pendant 24h ou anurie pendant 12H)
- Patient atteint d'une anomalie congénitale de l'hémoglobine ; Maladie de Vaquez ; Hémopathie maligne.
- Patient présentant une TVP proximale
- Femme enceinte.
- Etant donné la gravité de la maladie, l'absence de thérapeutiques efficaces avérées, et la gravité de la population de cette étude, il est prévu de pouvoir inclure les patients qui seraient déjà inclus dans d'autres protocoles thérapeutiques, si ceux-ci le permettent. Les essais thérapeutiques en cours sur les centres de l'étude à ce jour, prévoient cette possibilité. Les investigateurs principaux des protocoles concernés seront contactés pour chaque patient avant leur inclusion dans MONACO.

• Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés dans les services de réanimation des centres participants

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets sélectionnés	10
Nombre de centres	3
Période d'inclusion (mois)	2
Nombre des sujets / centre	3.5
Nombre de sujets / centre / mois	1.67

6.3 Règles d'arrêt

6.3.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré des actes/procédures/stratégies pratiqués dans le cadre de la recherche ou de l'administration du produit

Différentes situations existent :

- Arrêt temporaire des actes/procédures/stratégies pratiqués dans le cadre de la recherche ou produit utilisé, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF
- Arrêt prématuré des actes/procédures/stratégies pratiqués dans le cadre de la recherche ou produit utilisé, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation
- Arrêt prématuré des actes/procédures/stratégies pratiqués dans le cadre de la recherche ou produit utilisé, et arrêt de participation à la recherche :
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 6 mois suivant l'arrêt prématuré des actes/procédures/stratégies pratiqués dans le cadre de la recherche ou produit utilisé. La notification de l'évènement indésirable grave sera transmise par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr) au promoteur. L'évènement indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution.

6.3.2 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

- 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.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement du sujet ou de sa personne de confiance, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées.

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

6.3.3 Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré

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

6.3.4 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 tout ou partie de la recherche, en cas d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS) nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche

De même, des faits imprévus, de nouvelles informations relatives au produit utilisé 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.

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, dans le cadre d'une modification substantielle.

7 TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE

7.1 Description du produit, du (des)médicament(s) ou DM non expérimental nécessaires à la réalisation de la recherche

M101 (HEMO2life®) : Ce produit a une couleur rouge, il est conditionné de façon stérile, est apyrogène et congelé à -20°C (+/-3°C). M101 est conditionné dans des flacons de 1 g pour un volume de 20 mL à une concentration de 50 mg/mL.

La composition d'un flacon de 20 mL de M101 est la suivante :

- Active Substance (extracellular hemoglobin from *Arenicola marina*) 1g
- Magnesium chloride..... 203.3 mg
- Sodium chloride 105.2 mg
- Sodium gluconate 100.3 mg
- Sodium acetate 73.5 mg
- Potassium chloride 7.5 mg
- Calcium chloride 7.3 mg
- Ascorbic acid ≤ 35.2 mg
- Water for injection qsp 20 ml
- pH 6.5-7.5 at 4°C
- pH 6.3-7.2 at 25°C

Demi-vie : 48-72 heures

Métabolisme : L'évaluation de la dissociation de M101 a été réalisée in vitro dans des conditions physiologiques humaines : M101 a été incubé à 37°C dans du plasma humain pendant 96 heures dans une atmosphère contrôlée de CO₂ (5% CO₂ / 95% air ambiant). La structure de la substance active M101 a été suivie par HPLC à 414 min et l'aire sous la courbe (AUC) a été calculée. Deux études indépendantes ont été réalisées. M101 est resté présent et fonctionnel pendant 96 heures avec une demi-vie de 36 heures. L'analyse révèle que sa dissociation est directement corrélée à la formation de protéines ne contenant pas d'hème (apoprotéines) : leur poids moléculaire (< 150 kDa) et la récupération par l'albumine sérique humaine (HbA) de l'hémine (hème oxydé libre) pour former l'albumine métallique, empêchent tout effet secondaire toxique lié à l'hémine libre. La structure des chaînes de globine de M101 est très proche de celles de l'Homme. Nous avons montré qu'il n'y avait pas d'interaction entre M101 et l'hémopexine, protéine plasmatique importante dans la clairance de l'hémoglobine hémolysée⁶. Dans ce même article, la chélation de l'hème par la HSA a également été démontré. Cette molécule étant proche de l'hémoglobine humaine, elle est métabolisée par le foie et la rate.

L'apport de 5 g de M101 pour un sujet de 70 kg (≈70 mg/kg) dont le volume sanguin est estimé à 5 litres représente une augmentation du contenu artériel en O₂ de 1 mL d'O₂ pour 100 mL de sang (soit 5% du CaO₂ « physiologique »). L'administration commencera par une « dose test » de 10 mg pour vérifier l'absence de réaction anaphylactique. Puis, chaque flacon de 20 mL (1 g) sera administré par voie intraveineuse à la seringue électrique (20 mL en 10 min). Une évaluation de la tolérance sera effectuée après l'administration de chaque flacon de 20 mL, en vérifiant l'absence de rash cutané, de bronchospasme, d'hypotension ou de tachycardie brutale pendant les 5 minutes suivantes avant de passer au flacon suivant.

Si l'administration de 70 mg/kg de M101 (soit 1,4 mL/kg) n'améliore pas significativement les paramètres d'oxygénation tissulaire ET SI la dose initiale est bien tolérée, nous renouvelerons l'administration de 70 mg/kg de M101 pour un total de 140 mg/kg qui correspondra à une augmentation de 10% du CaO₂.

En cas de bonne tolérance et d'effets bénéfiques confirmés sur l'oxygénation tissulaire, le médicament à l'étude pourra être réinjecté si les stigmates d'hypoxie réapparaissent, dans ce cas, une injection de 70 à 140 mg/kg toutes les 48h pourra être proposée et ce, de façon itérative jusqu'à la récupération de l'échangeur pulmonaire (PaO₂/FiO₂>150).

D'autres études effectuées sur des rongeurs ont montré que des injections de 60 mg/kg, 600 mg/kg et 1200 mg/kg étaient bien tolérées⁸. Des doses plus élevées pourront être envisagées ultérieurement si les paramètres de performance mentionnés ci-dessus ne sont pas atteints, après avis des comités ad-hoc, et soumission aux autorités.

7.2 Traitement (médicamenteux, non médicamenteux, chirurgicaux) autorisés et interdits, y compris les traitements de secours

Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue. Les médicaments nécessaires au soin du patient pourront être administrés.

8 EVALUATION DE L'EFFICACITE

8.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

- Critères d'amélioration de l'oxygénation tissulaire (H6 post injection versus pré-injection)
 - oxygénation systémique : augmentation à H6 de la PaO₂, SvO₂, SpO₂, rapport PaO₂/FiO₂
 - oxygénation locale : augmentation à H6 de la PaO₂ tissulaire mesurée par une sonde Licox® sous-cutanée
- Régression d'une anaérobiose suggérée par la baisse des lactates sériques à H6
- Évolution à H12, H24, H48 de la ScvO₂, du rapport PaO₂/FiO₂, du lactate sérique
- Évolution quotidienne du score SOFA pendant tout le séjour en réanimation
- Évolution à J30 :
 - Nombre de jours vivant, taux de survie
 - Nombre de jours hors ventilation mécanique
 - Nombre de jours hors curarisation
 - Nombre de jours hors service de réanimation
 - Nombre de séances de décubitus ventral
 - Nombre de ré-administration de M101.

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

Les méthodes de suivi habituel en réanimation seront utilisées.

La méthode principale sera la mesure de la PtiO₂ en continue. Elle est couramment appliquée en chirurgie plastique reconstructrice. Pour se faire deux sondes Licox® (Integra) seront placées en sous-cutané dans la région scapulaire. La description est en document annexe.

Les PaO₂ SvO₂ SpO₂ sont mesurés par gaz du sang.

9 COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE

9.1 Comité Scientifique

Le comité scientifique (CS) est chargé de l'encadrement de la recherche, et participe aux prises de décisions concernant la recherche en cours (amendements, poursuite, arrêts). Il aura notamment pour mission de suivre la sécurité des sujets au fil de l'eau dans cet essai de première administration à l'Homme.

Le comité scientifique (CS) est constitué au minimum de l'investigateur coordonnateur, du responsable scientifique, et d'un représentant du promoteur. Ils peuvent solliciter selon les besoins les autres investigateurs de l'étude, un méthodologiste, ainsi qu'au représentant de la firme fabriquant le produit à l'étude.

Sa mission principale sera de suivre l'avancée de la recherche. A ce titre, il statuera sur la pertinence d'inclure un patient au vu des résultats observés sur le patient précédent, 48h après l'administration du produit, en tenant compte de l'avis du comité de surveillance indépendant. Le rôle du CS est également d'améliorer la qualité scientifique des propositions de recherche. Il s'assurera que les propositions préparées par les chercheurs répondent aux normes scientifiques et éthiques les plus élevées. En contexte épidémique, et de concurrence internationale, le CS sera chargé de la veille scientifique, et de la mise en adéquation de la recherche à l'évolution du contexte. Il sera notamment responsable des décisions concernant les modifications à apporter à la recherche.

Les membres du CS sont, par ordre alphabétique :

- Boutouyrie Pierre (Pharmacologue, APHP)
- **Cholley Bernard (Investigateur principal, APHP)**
- Combes Alain (Investigateur, APHP)
- Constantin Jean-Michel (Investigateur, APHP)
- Goude-Ory Karine (DRCI, APHP)
- Hirsch Emmanuel (Ethique, U Paris Saclay)
- Katsahian Sandrine (méthodologiste, URC, APHP)
- **Lantieri Laurent (Responsable scientifique, APHP)**
- Zal Frank (Hemarina, franck.zal@hemarina.com)

NB : le Comité de surveillance indépendant (CSI) est décrit dans la partie vigilance.

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

10.1 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.
- **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.
- **Effet indésirable inattendu**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisés au cours de la recherche.

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique et l'avis au promoteur d'essais cliniques ne portant pas sur un produit de santé (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.

A titre d'exemples, il s'agit :

- de l'augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- d'un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit dans un autre pays avec le même produit (acte ou méthode) que celui qui fait l'objet de la recherche en France ;
- de recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes ;
- des suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels.

10.2 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 (e-CRF).

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 : les termes généralistes (légers, modérés et sévères) ne sont pas applicables aux patients de réanimation
L'investigateur utilisera donc les critères de jugement de tolérance et rapportera tout évènement aigu, brutal, inattendu, mettant la survie du patient en jeu.

L'investigateur doit **évaluer le lien de causalité** des évènements indésirables graves avec 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 N: 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)

Causality term	Assessment criteria*
	· Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	· 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	· 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	· 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

10.2.1 Évènements indésirables graves nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

Selon l'article R.1123-49 du Code de la Santé Publique, l'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, survenus au cours d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole (cf. section 10.2.2) et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas de notification.

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.

10.2.2 Spécificités du protocole

Considérations générales de l'analyse des EIG :

Le protocole étant séquentiel tous les événements indésirables seront analysés après chaque patient par le comité scientifique dédié.

Pour rappel, il s'agit d'une étude de preuve de concept. Elle se limite volontairement à 10 patients. Elle peut être stoppée avant en fonction des événements indésirables graves transmis par le promoteur au comité de surveillance indépendant. Il est prévue une inclusion séquentielle avec recueil de l'avis d'un board constitué notamment de l'investigateur principal (BC), du Pr Laurent Lantieri, d'un représentant du promoteur. Ce board jugera 48H après l'injection du produit à un patient, si le patient suivant peut être inclus dans l'étude. Les données recueillies seront portées à la connaissance de l'ensemble des investigateurs impliqués dans le contexte d'inclusions séquentielles des 10 premiers patients. **Ces éléments séquentiels seront à communiquer sans délai à l'ANSM.** Elles seront sous le contrôle du comité constitué pour l'étude.

Toute manifestation anaphylactique, toute dégradation aiguë de la fonction rénale, toute baisse brutale de la pression artérielle, tout EIG d'évolution fatale, survenant notamment au décours immédiat de l'administration de l'élément expérimental sera à notifier au promoteur par l'investigateur sans délai.

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

- 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.

Évènements 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. Une extraction de ces évènements indésirables graves du cahier d'observation sera réalisée

- Évolution naturelle et habituelle de la pathologie :

La maladie est d'évolution spontanément sévère. La mortalité des patients en hypoxémie réfractaire ne pouvant pas bénéficier d'ECMO est proche de 100%, dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Nous avons choisi de définir les EIG comme toute évolution inattendue, à court terme, de la maladie, notamment les manifestations anaphylactiques.

10.2.2.1 Période de notification immédiate des EIG par l'investigateur au promoteur

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

- à partir de la date d'inclusion du patient dans la recherche
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par la recherche,
- Sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû au produit à l'étude

10.2.2.2 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 évènement 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 événement indésirable, il est possible de contacter le secteur Vigilance par courriel : vigilance.drc@aphp.fr.

10.2.2.3 En cas d'exposition in utero

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 événements 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.

10.3 Rôles du promoteur

Le promoteur représenté par son secteur Vigilance évalue la sécurité des participants, de façon continue, tout au long de la recherche.

10.3.1 Analyse et déclaration des événements indésirables graves

Le promoteur évalue :

- la **gravité** de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés,
- leur **lien de causalité** avec chacun des actes/procédures/examens spécifiques ajoutés par la recherche,
Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec l'injection de M101, spécifiquement ajoutés par la recherche 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 concorde pas avec les informations relatives aux actes/procédures/actes pratiqués et ou produits administrés au cours de la recherche 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 événements indésirables graves susceptibles d'être liés à l'injection de M101 :

- il convient de se référer à la brochure pour l'investigateur insérée en annexe.

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), aux adresses suivantes : declarationsusars@ansm.sante.fr, et à titre **exceptionnel en copie** : econcoh@ansm.sante.fr et lotfi.boudali@ansm.sante.fr :

- 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. aux adresses suivantes :
declarationsusars@ansm.sante.fr, et à titre exceptionnel en copie : econcoh@ansm.sante.fr et lotfi.boudali@ansm.sante.fr.

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

10.3.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité

D'après l'article 1123-46 du Code de la Santé Publique, un fait nouveau est défini par 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.

Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente (vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr) 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 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.

10.3.3 Rapport annuel de sécurité

Non applicable compte-tenu de la durée de la recherche qui est de 3 mois (< à 1 an).

10.4 Comité de Surveillance Indépendant

Un comité de surveillance indépendant (CSI) est mis en place par le promoteur dans cette recherche. Il a comme principale mission d'assurer le suivi des données de sécurité : tolérance clinique et biologique. L'ensemble des missions ainsi que les modalités précises de fonctionnement du CSI sont décrites dans la charte du CSI de l'étude. La fréquence des réunions planifiées du CSI sera détaillée dans cette charte. Celle-ci sera validée lors d'une réunion préliminaire prévue avant la première inclusion du premier participant.

Le CSI émet des recommandations à destination du promoteur. Afin de lui permettre d'assurer ses missions, le promoteur mettra à disposition du CSI toute donnée pseudonymisée de la recherche dont il ferait la demande. Le CSI évaluera les données de sécurité pour s'assurer qu'il n'y a pas de problèmes de sécurité critiques. Il pourra recommander la poursuite, la modification ou l'arrêt de la recherche pour des raisons de sécurité. Si besoin il pourra faire appel à des conseils d'experts indépendants.

À tout moment, en fonction des éléments à disposition, le promoteur pourra solliciter une réunion du CSI non programmée.

Les membres du CSI sont:

- Pr Alexandre Mebazaa (PUPH, anesthésie réanimation, Lariboisière-St Louis) (alexandre.mebazaa@aphp.fr)
- Pr Sigismond Lasocki (PUPH, anesthésie réanimation, CHU d'Angers) (sigismond@lasocki.com)
- Pr Christian Funck-Brentano (Pharmacologie, Pitié Salpêtrière) (christian.funck-brentano@aphp.fr)

Le fonctionnement du CSI sera conforme aux procédures du promoteur. Le CSI a une fonction consultative, le promoteur reste décisionnaire.

11 GESTION DES DONNEES

11.1 Modalités de recueil des données

Les données seront enregistrées par le médecin participant, aidé par un technicien de recherche clinique, sur le cahier d'observation électronique (eCRF) Cleanweb (Telemedicine) et validées par un représentant du promoteur, en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques. Un eCRF devra être complété pour chaque participant.

L'investigateur, ou la personne désignée de son équipe, accepte de compléter l'eCRF, à chaque visite de chaque participant, après le remplissage du dossier médical, ou tout autre document fourni par le promoteur (documents relatifs à la gestion du traitement...).

Toutes les corrections ou altérations des données de l'eCRF doivent être effectuées par l'investigateur ou par la personne désignée de son équipe, selon les instructions fournies. L'investigateur ou co-investigateur doit valider l'eCRF afin d'attester l'authenticité des données collectées dans l'eCRF.

L'ARC moniteur se devra de vérifier que toutes les données ont été reportées dans l'eCRF.

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

Aucune donnée ne sera recueillie directement dans le CRF et considérée comme document source.

11.3 Droit d'accès aux données et documents source

11.3.1 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, 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).

11.3.2 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 enregistré 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. Les données issues du système d'information de l'hôpital seront considérées comme données sources. A ce titre, elles devront être conservées pendant la durée légale d'archivage.

- Dossier médical
- Dossier infirmier
- Données extraites des dispositifs de surveillance de l'oxygénation
- Résultat d'examen biologique
- Compte rendu d'examens

11.3.3 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 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.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

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.

11.4 Traitement des données et conservation des documents et des données

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

La mise en œuvre du traitement des données ainsi que l'analyse statistique seront réalisées par l'URC HEGP sous la responsabilité du responsable et de son adjointe.

11.4.2 Saisie des données

La saisie des données non identifiantes sera réalisée sous la responsabilité de l'équipe investigatrice du centre investigateur sur le support électronique « CleanWeb » via un navigateur internet.

11.5 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.

12 ASPECTS STATISTIQUES

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

S'agissant d'une preuve de concept avec analyse cas par cas l'analyse statistique est faite à partir des données de chaque patient qui est son propre témoin (avant / après pour les critères d'efficacité).

12.2 Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires et résultat

Le caractère exploratoire ne nécessite pas de calcul de nombre de sujets. Le nombre de 10 est apparu comme suffisant pour juger de la tolérance (objectif principal), et pour estimer la possibilité d'une éventuelle efficacité, compte tenu de l'évolution défavorable spontanée de la maladie.

12.3 Degré de signification statistique prévu

Le seuil de 5% sera retenu comme significatif

12.4 Critères statistiques d'arrêt de la recherche.

Le nombre de décès attendus sans traitement est de 60%. Si nous observons plus de deux décès sur 3 lors de la première cohorte de 3 patients, le CSI devra se prononcer quant à la poursuite de l'inclusion d'une deuxième cohorte de 3 patients. Si l'on observe plus de 4 décès sur les 6 premiers inclus, le CSI devra là encore se prononcer sur l'inclusion des 3 patients suivants.

12.5 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

La donnée immédiatement antérieure remplacera la donnée manquante (last data put forward).

12.6 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.

Décidée par le Conseil scientifique.

12.7 Choix des personnes à inclure dans les analyses

L'analyse sera faite en intention de traiter.

13 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

13.1 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.

13.1.1 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.

13.1.2 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.

13.2 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 pourront être 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 produits utilisés.

13.3 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.

13.4 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.

13.5 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.

13.6 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ personnel actualisé, 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.

14 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

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

En cas de recherches interventionnelles à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article [L. 1123-1](#) peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article [L. 1111-6](#) dans les conditions prévues à l'article [L. 1122-1-1](#), s'ils sont présents. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Il peut également s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche.

En l'absence d'urgence vitale, le consentement libre, écrit et éclairé du proche qui la/le représente est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente avant l'inclusion de la personne dans la recherche.

Dans le cadre de l'obligation de confinement imposée par les textes réglementaires dans le contexte sanitaire actuel de pandémie de COVID-19, le recueil du consentement des proches (famille ou personne de confiance) pourra être réalisé à distance s'ils ne sont pas présents physiquement.

Dans cette situation, l'information sera délivrée par téléphone par un des médecins de la recherche. La note d'information écrite lui sera transmise par voie électronique (mail, photo...).

Un délai de réflexion d'une heure maximum sera alors laissé au proche avant de reprendre contact avec lui pour recueillir son consentement exprès oral. Les risques d'aggravation de la population de patients inclus ne permettent pas d'étendre ce délai sans prendre le risque d'aggraver l'état du sujet.

Si les conditions le permettent (équipement du proche : mail, imprimante...), une version datée et signée du consentement sera échangée par voie électronique avant d'être adressé par la poste.

Dans tous les cas, le recueil de l'information orale sera tracé, autant que possible grâce à un enregistrement qui sera conservé sur le serveur du service inclueur, et également par recueil de la date et heure des appels, de l'identité de l'investigateur, du proche et de la nature de son lien avec le patient, et des modalités de l'information donnée (média, questions...).

Un exemplaire des documents d'information et des formulaires de consentement datés et signés par la personne qui se prête à la recherche, ou par un proche ainsi que par l'investigateur principal ou le médecin qui le représente est remis à la personne concernée (préalablement à la participation du patient à la recherche en dehors de l'urgence vitale). 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.

14.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche

Etant donné la gravité de la maladie, l'absence de thérapeutiques efficaces avérées, et la gravité de la population de cette étude, il est prévu de pouvoir inclure les patients qui seraient déjà inclus dans d'autres protocoles thérapeutiques, si ceux-ci le permettent. Les essais thérapeutiques en cours sur les centres de l'étude à ce jour, prévoient cette possibilité. Les investigateurs principaux des protocoles concernés seront contactés pour chaque patient avant leur inclusion dans MONACO.

14.3 Indemnisation des sujets

Aucune indemnisation n'est prévue pour les patients en compensation des contraintes liées à la recherche.

14.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine

La population à l'étude ne remplissant aucun des critères mentionnés dans l'article L. 1121-16 du Code de la santé publique, l'inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine n'est pas prévue dans le cadre de cette recherche.

14.5 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 (services de réanimation) 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.

14.6 Obligations légales

14.6.1 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

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

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine ne portant pas sur un produit de santé mentionné à l'article L5311-1, 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.

14.6.3 Demande d'autorisation à l'ANSM

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine portant ne portant pas sur un produit de santé, 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.

14.6.4 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).

- Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé » (MR-001 modifiée). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

14.6.5 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.

14.6.6 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-60 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 d'un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

14.6.7 Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine ne portant pas sur un produit de santé seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour 15 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.

15 FINANCEMENT ET ASSURANCE

15.1 Source de financement

AP-HP

Le M101 est fourni gracieusement par la société HEMARINA

15.2 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-GLOBAL SE par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, 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.

16 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'AP-HP devra obligatoirement être mentionnée dans les affiliations du ou des auteurs des publications qui résulteront de cette recherche. Ces publications mentionneront également l'AP-HP (DRCI) comme promoteur de l'étude (« The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) »), et la source de financement

16.1 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

16.2 Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

"The M101 product was unconditionally provided by Hemarina."

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° *numéro d'enregistrement* (ajouter le n° numéro d'enregistrement quand la recherche est enregistrée).

17 BIBLIOGRAPHIE

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine* 2020.
2. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *Journal of medical virology* 2020.
3. Tsai AG, Intaglietta M, Sakai H, et al. Microcirculation and NO-CO studies of a natural extracellular hemoglobin developed for an oxygen therapeutic carrier. *Current drug discovery technologies* 2012; **9**(3): 166-72.
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020.
5. Thuillier R, Delpy E, Matillon X, et al. Preventing acute kidney injury during transplantation: the application of novel oxygen carriers. *Expert opinion on investigational drugs* 2019; **28**(7): 643-57.
6. Rousselot M, Delpy E, Drieu La Rochelle C, et al. Arenicola marina extracellular hemoglobin: a new promising blood substitute. *Biotechnology journal* 2006; **1**(3): 333-45.
7. Moon-Massat P, Mullah SH, Abutarboush R, et al. Cerebral Vasoactivity and Oxygenation with Oxygen Carrier M101 in Rats. *Journal of neurotrauma* 2017; **34**(19): 2812-22.
8. Le Gall T, Polard V, Rousselot M, et al. In vivo biodistribution and oxygenation potential of a new generation of oxygen carrier. *Journal of biotechnology* 2014; **187**: 1-9.
9. Le Meur Y, Badet L, Essig M, et al. First-in-human use of a marine oxygen carrier (M101) for organ preservation: A safety and proof-of-principle study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2020.

18 LISTE DES ADDENDA

18.1 Liste des Investigateurs

18.2 Formulaire de notification des Evenements Indesirables Graves

18.3 Formulaire de notification de grossesse

18.4 Brochure investigateur

18.5 Documentation Sonde Licox®, Integra