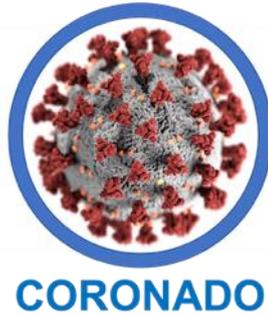


Protocole CORONADO



Réf. : RC20_0148

«Coronavirus SARS-CoV2 and Diabetes Outcomes»

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Pr. Bertrand CARIOU
L'institut du thorax –
Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition
CIC Thorax
CHU de Nantes

Hôpital Guillaume et René Laennec
440093 Nantes Cedex 01

Téléphone : 02 53 48 27 06 Mail : bertrand.cariou@univ-nantes.fr

Méthodologiste :

Dr. Matthieu WARGNY
CIC-EC 1413, Clinique des Données – CHU de Nantes
1, place Alexis Ricordeau
44093 NANTES Cedex

Téléphone : 02 40 16 53 31 Mail : matthieu.wargny@chu-nantes.fr

Promoteur:



CHU de Nantes
Direction Recherche Innovation
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine Aminotransférase
APHM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
APHP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
ASAT	Aspartate Aminotransférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM 10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^e révision
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COFRAC	COmité FRançais d'ACcréditation
CORONADO	Coronavirus SARS-CoV2 and Diabetes Outcomes
COVID-19	Coronavirus Disease-2019
CPK	CréatinePhosphoKinase
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRP	C-reactive Protein
CV	Coefficient de Variation
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
FFD	Fédération Française du Diabète
eCRF	Electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
H1N1	Virus influenza A, sous-type H1N1
HIA	Hôpital Inter-Armée
HbA _{1C}	Hémoglobine Glyquée de type 1C
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR	Hazard Ratio
HTA	HyperTension Artérielle
HUS	Hôpital Universitaire de Strasbourg

IC	Intervalle de Confiance
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IDMS	Isotope Dilution Mass Spectrometry
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRIS	Ilots Regroupés pour l'Information Statistique
IVSE	IntraVeineuse à la Seringue Electrique
LDH	Lactate Deshydrogénase
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic Steato-Hepatitis
NFS	Numération Formule Sanguine
NT proBNP	Brain Natriuretic Peptide
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
p	p-value
PA	Professeur Agrégé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PH	Praticien Hospitalier
PUPH	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RNI	Recherche Non Interventionnelle
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SFD	Société Francophone du Diabète
SFE	Société Française d'Endocrinologie
SI-VIC	Système d'Information pour le suivi des VICtimes
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TCA	Temps de Céphaline activée
TDM	Tomodensitométrie
TEC	Technicien d'Etude Clinique
TP	Taux de Prothrombine
UE	Union Européenne

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	2
TABLE DES MATIERES	4
1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	5
2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	7
2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	7
2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	8
3. POPULATION ETUDIEE.....	10
3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	10
3.2. CRITERES D'INCLUSION	11
3.3. CRITERES DE NON-INCLUSION.....	11
4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	11
4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE.....	11
4.2. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES.....	12
4.3. CALENDRIER DE L'ETUDE.....	16
5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES	16
5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE	16
5.2. STATISTIQUES	18
6. SECURITE / EFFET INDESIRABLE.....	21
7. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES.....	21
7.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE	21
7.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	21
7.3. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL.....	21
7.4. INSPECTION / AUDIT	22
7.5. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE.....	22
7.6. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	22
8. CONSIDERATIONS ETHIQUES	23
8.1. INFORMATION DU PATIENT.....	23
8.2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT	23
LISTE DES ANNEXES	24

INTRODUCTION

L'infection COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) est une pandémie causée par le coronavirus SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) apparue en Décembre 2019 dans la région de Wuhan et qui depuis touche plus de 150 pays à travers le monde et notamment la France. Les premières données épidémiologiques, majoritairement issues d'études chinoises, indiquent que le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquemment observées, avec l'hypertension artérielle, chez les patients atteints de COVID-19. Surtout, la présence d'un diabète à l'admission serait un facteur pronostique pour le risque à la fois d'hospitalisation en soins intensifs et de décès.

Néanmoins, les données spécifiques de la maladie diabétique chez les patients souffrant de COVID-19 demeurent imprécises et parcellaires, justifiant la réalisation d'une étude observationnelle dédiée.

L'étude nationale CORONADO a pour objectif de décrire précisément les caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques admis à l'hôpital pour la prise en charge d'une infection COVID-19. Une attention particulière sera notamment portée à la qualité de l'équilibre glycémique à l'admission (i.e. le niveau d'HbA_{1C}), ainsi qu'à la présence des complications du diabète et aux traitements anti-diabétiques et anti-hypertenseurs.

Cette étude permettra d'apporter très rapidement des réponses aux soignants et aux patients diabétiques quant aux facteurs de risque d'infection COVID-19, mais aussi d'apprécier les facteurs pronostiques du COVID-19 chez les patients diabétiques. A terme, cette étude pilote doit également servir de base à l'élaboration de nouvelles études dans le domaine et à l'établissement de recommandations pour la prise en charge des patients diabétiques atteints de COVID-19.

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Les patients diabétiques sont connus pour être à risque accru d'infections. C'est notamment le cas pour les infections virales et plus spécifiquement les pneumopathies virales. Il a été démontré notamment lors des récentes pandémies de virus influenza A (H1N1) en 2009 et de coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), que le diabète était un facteur de risque indépendant de mortalité (1-3).

Très récemment, une nouvelle pandémie virale s'est déclarée et progresse rapidement à travers le monde. Il s'agit de l'infection COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) causée par le coronavirus SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), qui est responsable de

détresse respiratoire aigüe et de décès dans environ 4.0% des cas selon le rapport de l’OMS du 18 mars 2020 (7807 décès pour 191 127 cas confirmés dans le monde), avec d’importantes disparités géographiques (4).

Les premières données épidémiologiques, essentiellement chinoises, indiquent que le diabète est la deuxième comorbidité la plus fréquente après l’hypertension artérielle chez les patients atteints de COVID-19. Bien qu’une méta-analyse récente retrouve une prévalence du diabète de l’ordre de 8,0% chez les patients COVID-19 (5), les chiffres semblent plus élevés dans les formes les plus sévères chez les patients hospitalisés (de l’ordre de 10 à 20%)(6-10).

L’élément le plus important est que le diabète semble être un facteur pronostique de sévérité. En effet, dans plusieurs études la présence d’un diabète était associée à une augmentation des formes sévères nécessitant un transfert en soins intensifs. Par exemple, dans une étude chez 201 patients COVID-19, la prévalence du diabète était de 19% chez les patients hospitalisés en soins intensifs pour une pneumopathie sévère contre 5,1% chez ceux ne nécessitant qu’une hospitalisation en secteur conventionnel (HR : 2,34 ; p=0.02)(10). Dans cette même étude, la prévalence du diabète grimpe à 25% chez les patients décédés (10). Globalement, les études sont concordantes pour retrouver une association entre la présence d’un diabète à l’admission et le risque de mortalité. La plus large étude épidémiologique réalisée en Chine à l’heure où nous rédigeons ces lignes indique que chez les patients avec diabète la mortalité liée au COVID-19 est de 7,3% (80/1102) contre 0,9% (133/15 536) chez les individus sans diabète (11).

Des données Françaises récentes issues du bulletin épidémiologique du 19/03/2020 recensant les cas avérés de COVID-19 dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, retrouve une prévalence du diabète de 18,2% sur les 96 cas identifiés.

Néanmoins, les données phénotypiques concernant les caractéristiques des patients diabétiques COVID-19 sont très parcellaires et ne permettent pas d’établir avec précision les facteurs pronostiques liés au diabète.

Notamment, il existe très peu de données biologiques concernant l’équilibre glycémique avec aucune valeur d’HbA_{1C} dans les études publiées à ce jour. Une étude chinoise retrouve que la glycémie à jeun est significativement plus élevée à l’admission chez les patients COVID-19 qui développent une atteinte respiratoire sévère par rapport à ceux qui ont une forme modérée de la maladie, mais sans prédire le risque de décès (10).

Dans ce contexte, l’étude observationnelle CORONADO vise à mieux caractériser le pronostic des patients diabétiques COVID-19 afin d’établir leurs caractéristiques phénotypiques et d’identifier des facteurs pronostiques.

Nous regarderons plus particulièrement :

- Le poids du patient
- L'équilibre glycémique évalué par la mesure de l'HbA_{1C} (à interpréter en fonction de l'ethnie)
- Le type de diabète (type 1, type 2, autre)
- La durée du diabète et les complications diabétiques (micro et macrovasculaires)
- Les traitements anti-diabétiques
- Les traitements anti-hypertenseurs et notamment les IEC et sartans sachant qu'il existe une hypothèse physiopathologique suggérant qu'ils pourraient favoriser l'infection COVID-19 (12)
- Les autres comorbidités associées

En fonction des résultats obtenus dans CORONADO, nous pourrions mettre en place une autre étude à plus large échelle afin de les confirmer ou d'affiner leur analyse.

NB : Les références bibliographiques figurent en annexe du document.

2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

2.1.1. Objectif principal

L'objectif général est de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des sujets diabétiques pris en charge en hospitalisation pour COVID-19, à l'échelle nationale.

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence des formes sévères parmi les sujets diabétiques COVID-19 hospitalisés.

2.1.2. Critère d'évaluation principal

Le critère principal de jugement sera la prévalence des formes sévères parmi l'ensemble des patients COVID-19 avec diabète. La forme sévère de la maladie se définit par le recours à une ventilation artificielle avec intubation trachéale ou un décès dans les 7 jours suivant l'admission.

2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

2.2.1. Objectif(s) secondaire(s)

Les objectifs secondaires sont :

1/ de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des sujets diabétiques pris en charge en hospitalisation pour COVID-19, en considérant le poids, le type de diabète, l'équilibre glycémique (reflété par le niveau de l'HbA_{1C}), les complications associées, les autres comorbidités et les médicaments habituels.

2/ de décrire le pronostic des sujets diabétiques hospitalisés pour COVID-19

3/ de décrire la prise en charge des sujets diabétiques hospitalisés pour COVID-19

2.2.2. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

1/ Critères d'évaluation correspondant aux caractéristiques des patients diabétiques hospitalisés

Caractéristiques cliniques

- **Les caractéristiques socio-démographiques générales des patients :** âge à l'admission, sexe, niveau socio-économique (proxy par code commune de l'INSEE et code IRIS du domicile du patient, ne nécessitant pas de conserver son adresse dans la base)
- **Le type de diabète :** on distinguera notamment le diabète de type 1, le diabète de type 2, les diabètes secondaires en utilisant les critères cliniques habituels de l'ADA (13).
- **Les antécédents d'hypoglycémies,** notamment sévères dans l'année qui précède l'admission
- **Les complications associées au diabète :**
 - a. microvasculaires
 - i. rétinienne
 - ii. rénales (fonction rénale et albuminurie préalables à l'hospitalisation)
 - iii. neurologiques sévères (antécédent d'amputation d'orteils, plaie de pied)
 - b. macrovasculaires
 - i. coronaropathie (syndrome coronarien aigu/revascularisation coronaire)
 - ii. insuffisance cardiaque
 - iii. atteinte cérébrovasculaire (AVC/ AIT /revascularisation carotidienne)

- iv. atteinte des membres inférieurs (amputation majeure – transmétatarsienne ou plus haut/ revascularisation artérielle des vaisseaux des membres inférieurs)
- c. hépatiques : hépatopathie dysmétabolique (NAFLD, NASH), cirrhose et carcinome hépato-cellulaire
- **Les autres atteintes métaboliques** : obésité (poids/taille à l'admission et antécédent de chirurgie bariatrique éventuelle), HTA, dyslipidémie
- **Les autres comorbidités** : maladie respiratoire chronique, intoxication (alcool, tabac), cancer, greffe d'organe, troubles cognitifs
- **Le score de Charlson** quantifiant l'association des différentes comorbidités
- **Les médicaments habituels**
 - a. les vaccinations : grippe et pneumocoque
 - b. les médicaments suspectés d'affecter la sévérité du COVID-19 : AINS et/ou corticothérapie (notamment dans les 3 semaines précédant l'admission), IEC et sartans.
 - c. Insulinothérapie (schéma, dose quotidienne d'insuline, durée de l'insulinothérapie)
 - d. L'information concernant tous les traitements au long cours préalables à la prise en charge hospitalière sera collectée

Caractéristiques biologiques lors de l'hospitalisation (1ère mesure si dosages répétés)

- HbA_{1C} lors du séjour
- glycémie à l'admission
- glycémie à jeun dans les 3 premiers jours du suivi
- fonction rénale : créatininémie
- marqueurs de fonction hépatique
- NFS
- Marqueurs nutritionnels
- Marqueurs inflammatoires
- Hémostase

Autres éléments d'intérêt pendant l'hospitalisation

- Si TDM thoracique : lésions observées
- Notion de surinfection bactérienne ou virale, germe identifié le cas échéant
- Traitements spécifiques éventuels : hydroxychloroquine, chloroquine

2/ Le pronostic sera apprécié à l'aide des critères suivants :

- décès à 7 jours suivant l'admission
- décès hospitalier et date du décès
- durée totale de l'hospitalisation et modalités de sortie
- forme grave nécessitant le recours à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et date du recours à ce traitement
- Décision de limitation ou d'arrêt du traitement

3/ La prise en charge du diabète au cours de l'hospitalisation sera appréciée à l'aide des critères suivants :

- service de soins où le patient est pris en charge
- insulinothérapie (IVSE ou multi-injection) et dose d'insuline requise à J2 et à J7

3. POPULATION ETUDIEE

3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Nous avons une nécessité de générer des informations fiables et dans un délai très rapide pour permettre l'amélioration des connaissances dans le contexte de l'infection par COVID-19. Ainsi, l'objectif d'inclusion est de 300 sujets afin de viser un nombre analysable de 250 individus, pour un temps de recrutement qui ne dépassera pas le 10 Avril 2020. Un recueil de données rétrospectives sera réalisé, pour les sujets pris en charge depuis le 10 mars 2020.

L'identification sera effectuée par les cliniciens prenant en charge des patients COVID-19 ou par tout autre moyen, notamment les données quotidiennes des patients identifiés par les codes CIM-10 (U07.10 : COVID-19 Cas clinique confirmé par la biologie) et remontés dans les Agences régionales de la santé par le logiciel SI-VIC. Nous consulterons le dossier médical pour les sujets, n'ayant pas indiqué d'opposition à l'exploitation de leurs données, via le système d'information des hôpitaux participants ou toute autre source de documentation.

S'agissant d'une étude non-interventionnelle, toute autre recherche est évidemment possible en parallèle et sera renseignée.

3.2. CRITERES D'INCLUSION

- patients pris en charge dans un centre hospitalier depuis le 10 mars 2020.
- patients présentant une infection par COVID-19 prouvée biologiquement (PCR spécifique) ou avec suspicion forte sur informations cliniques et radiologiques.
- diabète connu avant la prise en charge hospitalière du patient
- diabète découvert à la prise en charge hospitalière du patient (en privilégiant alors une valeur d'HbA_{1C} supérieure ou égale à 6,5%) (13)

3.3. CRITERES DE NON-INCLUSION

- sujets ayant indiqué leur opposition à l'exploitation de leurs données
- sujets mineurs, majeurs sous tutelle, personnes protégées
- sujet ayant déjà été inclus dans l'étude CORONADO (sujet réadmis après sortie suite au séjour initial). Seules les données du premier séjour seront considérées.

4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude épidémiologique, analytique, observationnelle
- ❖ Etude multicentrique (nationale),
- ❖ Etude rétrospective-prospective, avec analyse rétrospective des sujets admis en hospitalisation à partir du 10 Mars 2020.

Il s'agit d'une étude sur dossier, ne nécessitant pas d'interrogatoire du patient. La mise en œuvre comprend 3 étapes

Étape 1 : identification de tous les patients pris en charge pour COVID-19 dans le centre hospitalier, en lien avec toute structure pouvant faciliter ce processus d'identification, tel le Département d'Information Médicale, selon les organisations propres à chaque centre.

A ce stade, seuls seront colligés le sexe, l'âge, la glycémie (et l'HbA_{1c} si disponible) à l'admission ou dans les 3 jours suivants, et le service d'admission

Étape 2 : sélection des sujets diabétiques parmi les sujets de l'étape 1

Le diabète est défini comme rappelé en 4.2.

Cette étape sera réalisée uniquement par des TEC/ARC par l'analyse des données des dossiers des hôpitaux participant.

Étape 3 : recueil des informations en lien avec les objectifs de l'étude

Cette étape sera réalisée uniquement par des TEC/ARC par l'analyse des données des dossiers des hôpitaux participants.

L'information sur le décès ou le recours à une ventilation artificielle avec intubation trachéale sera recueilli pour tout sujet diabétique à J7 et J28 de l'admission.

4.2. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES

Les informations sur les patients présentant une admission pour COVID-19, à partir du 10 mars 2020 et pas plus tard que le 10 avril 2020, seront recueillies.

L'analyse des informations cliniques et paracliniques et des données biologiques de tous les patients sera effectuée, excepté pour les personnes ayant exprimé leur opposition à l'utilisation des données par le centre hospitalier de prise en charge.

La définition d'un patient COVID-19 positif est fondée une infection par SARS-CoV2 prouvée biologiquement (PCR spécifique) ou sur une orientation clinique forte, nécessitant son admission dans une unité COVID-19 spécifique.

Le diabète sera identifié à partir des informations cliniques et biologiques et une recherche extensive sera ensuite réalisée à distance par des techniciens/attachés de recherche clinique, via le système d'information du centre hospitalier et le recours aux informations issues : du médecin traitant, du diabétologue, du pharmacien ou du laboratoire d'analyse médical de chaque patient.

Les sujets classés comme diabétiques seront identifiés de la façon suivante :

- personne se sachant diabétique (information recueillie par l'interrogatoire médical, par le médecin recevant le patient)
- sujet recevant un traitement du diabète (anti-diabétique oraux ou injectables : analogues du GLP-1 et/ou insuline)
- sujet dont l'HbA_{1C} est strictement supérieure à 6,5% (réalisation du dosage laissée à la discrétion du médecin recevant le patient)

4.2.1. Description détaillée des paramètres d'évaluation

Le détail des paramètres collectés figure en annexe du présent document, sous le titre « CORONADO – Maquette du questionnaire eCRF V1 du 25 mars 2020.docx »

On rappellera ici les caractéristiques du diabète qui feront l'objet d'une recherche, dans le dossier du patient, incluant les séjours antérieurs (si suivi hospitalier préalable), ou d'une interrogation du cabinet médical (médecine généraliste ou spécialiste), de la pharmacie et/ou du laboratoire d'analyse médicale habituels

- i- **type de diabète** : on distinguera notamment type 1, type 2, diabète monogénique, diabète secondaire en utilisant les critères cliniques habituels de l'ADA (13).
- ii- **les complications diabétiques associées** :
 - on précisera la présence de complications microvasculaires 1/ rétiniennes, 2/ rénales (fonction rénale et albuminurie préalable à l'hospitalisation), 3/ neurologiques (antécédent d'amputation d'orteils, de plaie de pied),
 - on précisera la présence de complications cardiovasculaires 1/ coronaropathie (syndrome coronarien aigu/revascularisation coronaire), 2/ insuffisance cardiaque, 3/ atteinte cérébrovasculaire (AVC/ AIT /revascularisation carotidienne), 4/ atteinte des membres inférieurs (amputation majeure – transmétatarsienne ou plus haut/ revascularisation artérielle des vaisseaux des membres inférieurs),
 - on précisera la présence de complications hépatiques : hépatopathie dysmétabolique (NAFLD, NASH) ; cirrhose ; carcinome hépato-cellulaire.
 - hypoglycémies, notamment les hypoglycémies sévères (nécessitant l'intervention d'un tiers [13]) dans l'année qui précède l'admission.

iii- les comorbidités

- obésité (poids et taille à l'admission) et antécédent de chirurgie bariatrique
- maladies respiratoires associées
- antécédent de consommation tabagique et alcoolique

- HTA
- dyslipidémie
- cancer
- greffe
- troubles cognitifs
- autre

iv- Les données biologiques

- HbA_{1C} à l'admission ou dès que disponible lors du séjour
- glycémie à l'admission
- glycémie à jeun dans les 3 premiers jours du suivi
- fonction rénale à l'admission ou dès que disponible lors du séjour
- marqueurs de fonction hépatique à l'admission ou dès que disponible lors du séjour
- marqueurs nutritionnels, inflammatoires, hémostase

v – Autres éléments pronostics identifiés pendant l'hospitalisation

- Notion de surinfection bactérienne ou virale, germe identifié le cas échéant
- Traitement par hydroxychloroquine (PLAQUENIL) ou chloroquine (NIVAQUINE)
- Lésions visibles au TDM thoracique

vi - les médicaments habituels.

L'ensemble des médicaments sera noté avec une attention particulière sur

- les vaccinations (grippe et pneumocoque)
- les médicaments suspectés d'avoir une relation avec le COVID-19 : AINS, corticothérapie, (notamment dans les 3 semaines précédant l'admission), IEC et sartans.

Cependant, l'information concernant tous les traitements au long cours préalables à la prise en charge hospitalière sera collectée. Les données sont généralement notées par les médecins accueillant les patients mais les équipes d'investigation pourront si besoin interroger les pharmaciens habituels.

On rappellera ici les données sur le pronostic

- décès à 7 jours d'hospitalisation
- décès hospitalier et date du décès
- durée de l'hospitalisation et modalités de sortie

- forme grave nécessitant le recours à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et date du recours à ce traitement

On rappellera ici les informations quant à la prise en charge

- service de soins où le patient est pris en charge
- insulinothérapie (IVSE ou multi-injection) et dose d'insuline requise à J2 et à J7

4.2.2. Description des techniques et analyses

Pour les données biologiques, déterminées localement, une attention sera donnée à la valeur de l'hémoglobine A_{1C} (HbA_{1C}) par technique (préciser si HPLC ou autre). La valeur étant différente selon l'ethnie du sujet, on notera cette information si disponible. De plus, nous collecterons la valeur de l'hémoglobine pour juger de la fiabilité du dosage de l'HbA_{1C} (en cas d'anémie par exemple). A noter que les standards biologiques vérifiés pour l'accréditation COFRAC rendent très précis le résultat de cette mesure biologique avec un CV inférieur à 3,5%.

Les autres variables biologiques seront les suivantes

- glycémie (en mmol/L)
- créatinine plasmatique (IDMS traçable) en $\mu\text{mol/L}$, permettant le calcul du débit de filtration estimé, en utilisant la formule CKD-EPI nécessitant des informations sur sexe, âge, ethnie et créatinine plasmatique
- ASAT, ALAT ; GGT (la limite supérieure de la norme sera notée dans le CRF pour pouvoir analyser les résultats en % de la limite supérieure de la normale) ; Taux de prothrombine (TP) et Temps Céphaline Activée (TCA)
- NFS
- Albumine, pré-albumine
- D-dimères, fibirinoène et CRP
- CPK
- LDH
- Troponine
- Ferritine
- NT pro-BNP

4.3. CALENDRIER DE L'ETUDE

L'étude CORONADO est une étude sur dossier dont le recueil interviendra du 10 mars 2020 au 10 avril 2020. On en rappelle ici ses différentes étapes

- 1- Identification du sujet hospitalisé pour COVID-19
- 2- Identification du statut diabétique pour chaque sujet identifié à l'étape 1
- 3- Collection des données d'intérêt (le critère principal de jugement est obtenu au 8ème jour suivant l'admission)

4.4. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

4.4.1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Le seul critère d'arrêt prématuré est l'expression d'une opposition à l'exploitation des données par le patient.

Aucune donnée collectée ne sera alors exploitée ou utilisée.

5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

5.1.1. Recueil des données

5.1.1.1. Cahier d'observation

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à la recherche est réalisé par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique (eCRF). Chaque personne responsable de ce recueil (investigateur, TEC...) est définie et identifiée dans le tableau de délégation des responsabilités de chaque centre (conservé dans le dossier d'étude de chaque centre) et aura un compte « utilisateur » avec les droits informatiques spécifiques à son rôle (droit de saisir ou modifier une donnée, droit de verrouiller, ou signer une page de eCRF).

5.1.2. Traitement et circulation des données

5.1.2.1. Généralités

La saisie, la consultation ou la modification des données ne sera possible que via les pages de l'eCRF sur <https://nantes-lrsy.hugo-online.fr/CSonline>.

Ces données sont enregistrées directement de l'eCRF dans une base de données hébergée sur un serveur dédié, avec un accès contrôlé (identifiant/mot de passe) selon le rôle de l'utilisateur. La structure de la base de données sera approuvée par le responsable de la recherche, et celle-ci sera en mise en place en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

Tout ajout, modification ou suppression de données sera tracé dans un fichier électronique non modifiable (la piste d'audit). Ce fichier peut être consulté à tout moment par tout utilisateur connecté à l'eCRF en se positionnant sur le champ de la page de l'eCRF examinée et en sélectionnant la fonctionnalité « Historique du champ ». La consultation de l'ensemble de la piste d'audit est possible en contactant le Data Manager en charge de l'étude qui pourra fournir une copie du fichier électronique.

5.1.2.2. Destinataires des données

Seuls les responsables scientifiques de l'étude auront accès aux données. Toute sollicitation sera examinée par le comité scientifique de l'étude pour favoriser la collaboration scientifique et médicale et fera l'objet d'une convention spécifique entre les demandeurs et le CHU de Nantes.

5.1.3. Identification du participant

L'investigateur principal et les co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des personnes se prêtant à la recherche en leur attribuant un code.

Ce code est utilisé pour tous les eCRF. C'est la seule information qui permet à posteriori de faire la correspondance avec les données nominatives du participant. Pour cela, une table de correspondance sera mise en place et conservée au sein du service sous la responsabilité de l'investigateur qui aura seul accès à ce document.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition de ce système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche.

La règle de codage est la suivante : 1^{ère} lettre du prénom + 1^{ère} lettre du nom & N° d'inclusion.

5.1.4. Durée de conservation et transfert des données

15 ans pour les données.

Le transfert des données sera possible après accord du conseil scientifique et établissement d'une convention spécifique entre les demandeurs et le CHU de Nantes.

5.2. STATISTIQUES

5.2.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

En lien avec l'objectif principal (points 2.1.1 et 2.1.2)

La prévalence des formes sévères (recours à une ventilation artificielle avec intubation trachéale ou décès à 7j) sera estimée dans l'ensemble de la population incluse en estimant la proportion correspondante associée à l'intervalle de confiance à 95% de l'estimateur.

En lien avec les objectifs secondaires (points 2.2.1 et 2.2.2, variables sont détaillées au 4.2.1)

1/ Description générale clinique et biologique

Pour l'ensemble de la population, nous donnerons pour les variables catégorielles, les effectifs et proportion de chaque modalité ainsi qu'un intervalle de confiance à 95% de l'estimation de chaque proportion, et pour les variables quantitatives a minima un paramètre de position et un paramètre de dispersion, selon la distribution observée.

Cette description sera répétée dans différentes sous-populations :

- Patients n'ayant pas recours à la ventilation artificielle avec intubation trachéale ou

- n'étant pas décédé à 7 jours de l'admission (forme non sévère)
- Patient ayant recours à la ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou décédé à 7 jours ou moins de l'admission (forme sévère)
 - Patient décédé à 7 jours ou moins de l'admission

2/ Description du pronostic des sujets diabétiques hospitalisés pour COVID-19

Pour ces mêmes variables, analyse comparative :

Des patients avec forme sévère vs. les autres

Des patients décédés à 7 jours ou moins de l'admission vs. les autres

Une analyse des facteurs associés au risque de forme sévère (VA avec intubation trachéale, décès, l'un et/ou l'autre) sera proposée à titre exploratoire, avec des modèles type régression logistique multivariable incluant comme variables explicatives les paramètres associés à ces formes sévères en univariable (sélection sur risque $\alpha < 0.25$). Une sélection pas-à-pas descendante \pm ascendante sera ensuite appliquée pour obtenir le modèle explicatif final. L'interaction entre les différents paramètres étudiés sera systématiquement analysée et retenue au seuil alpha de 5%. Selon les données de la littérature au temps de l'analyse, certains paramètres pourront être forcés dans le modèle (tel l'âge ou le poids à l'admission).

3/ Description de la prise en charge des sujets diabétiques hospitalisés pour COVID-19

Même approche qu'au 1/ mais portant sur les variables liées à la prise en charge (traitement hospitalier, évolution, modalités de sortie).

Il n'est pas prévu de correction du risque alpha dans l'analyse des critères secondaires.

Par ailleurs, selon les données publiques mises à disposition par centre, nous nous réservons la possibilité d'une analyse de la mortalité chez les patients diabétiques COVID-19 comparés aux patients non-diabétiques COVID-19, standardisée sur l'âge, le centre et la période de prise en charge.

5.2.2. Justification statistique du nombre d'inclusions

L'objectif principal de l'étude est descriptif. On s'intéressera pour le critère d'évaluation principal à la prévalence observée (%) des patients hospitalisés ayant recours à la ventilation

artificielle avec intubation trachéale et/ou décédés à 7 jours de l'admission, et à l'intervalle de confiance à 95 % de cette proportion. Avec une population de 300 sujets, une attrition (perdus de vue et/ou données non récupérables) élevée de 20% soit 250 sujets effectivement analysables, et une prévalence du critère d'évaluation principale de 16% (40/250 sujets), l'IC95% associé sera égal à [11.7-21.1%]

La précision attendue de l'intervalle de confiance à 95 % est également estimée pour différentes valeurs possibles de la prévalence dans le tableau ci-dessous.

Précision attendue des estimations de prévalence dans la population analysable de l'étude CORONADO (n ≈ 250) , selon différentes valeurs de prévalence du critère d'évaluation principal– Approximation binomiale de Clopper-Pearson pour le calcul des IC95%					
Nombre de cas observés	4	20	40	60	100
Prévalence (IC95%)	1.6% (0.4-4%)	8% (5.0%-12.1%)	16% (11.7%-21.1%)	24% (18.8%-29.8%)	40% (33.9%-46.4%)
Calculs effectués à l'aide du logiciel statistique R, package « PropCIs », à partir de l'article de Clopper et Pearson : Clopper, C. and Pearson, E.S. (1934) The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. <i>Biometrika</i> 26, 404–413.					

5.2.3. Degré de signification statistique prévu

Risque alpha 0,05.

5.2.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue étant donné le caractère observationnel et rétrospectif de la recherche. La même méthodologie pourra être utilisée plus tard au cours de l'épidémie si les questions de recherche sont susceptibles d'être répondues avec cette étude.

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

Etant donné le caractère rétrospectif de la recherche, nous n'anticipons pas de perdus de vue, mais des personnes avec données incomplètes ou manquantes. Toute procédure pour retrouver les données manquantes sera mise en œuvre mais nous avons anticipé un taux de 20% de données manquantes.

Une stratégie d'imputation des données manquantes pourra être mise en œuvre selon la présence de plus de 50 % de données pour une variable d'intérêt.

6. SECURITE / EFFET INDESIRABLE

Dans le cadre de la présente étude non interventionnelle, le protocole ne comporte aucune modification de la prise en charge habituelle des patients, aussi les évènements ou effets indésirables, éventuellement observés, seront sans lien avec l'étude.

7. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

7.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Aucune information requise autre que ce qui est habituellement utile à la prise en charge d'un sujet vivant avec le diabète. Aucune mesure biologique hors soin courant et pas de constitution d'une biocollection.

Cette recherche est purement observationnelle.

7.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, le promoteur pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

7.3. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL

Le traitement des données sera enregistré dans le registre RGPD du CHU de Nantes.

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

Le protocole a reçu l'avis favorable du GNEDS.

Une autorisation CNIL est demandée pour déroger à l'obligation d'information individuelle des patients dans le contexte spécifique d'urgence sanitaire lié à l'épidémie COVID-19.

7.4. INSPECTION / AUDIT

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

7.5. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

7.6. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés par le comité scientifique au vu des contributions de chaque auteur. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs, en accord avec le comité scientifique de l'étude (listé en Annexe 4).

7.7. ARCHIVAGE DES DONNEES ASSOCIEES A L'ETUDE

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour 15 ans après la fin de l'étude.

8. CONSIDERATIONS ETHIQUES

8.1. INFORMATION DU PATIENT

La recherche de l'accord des patients n'étant pas très réaliste dans le contexte d'urgence actuelle et du fait que les cas relevés vont remonter au 10 mars (avec, de ce fait, un certain nombre de décès), nous ne prévoyons pas d'information individuelle des patients. Chaque patient sera informé de la réalisation de la recherche CORONADO via un affichage spécifique (à l'entrée des services dédiés pour la prise en charge des patients COVID-19+) qui sera apposé pour que les patients puissent prendre connaissance de l'étude, et exprimer s'ils le souhaitent leur opposition à la réalisation de cette recherche.

Une information orale ainsi qu'une note d'information écrite devront être délivrées aux patients inclus en prospectif, à condition que ces derniers soient en capacité à recevoir l'information.

8.2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT

Par mesure exceptionnelle, la CNIL autorise pour cette étude, l'abrogation du recueil systématique de la non-opposition. Si le patient fait part au médecin qui le suit en hospitalisation ou à l'équipe de recherche en charge du protocole, de son opposition à participer à la recherche, celle-ci sera notée dans le dossier médical du patient.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTING DES INTERVENANTS PRINCIPAUX

ANNEXE 2 : RESUME DU PROTOCOLE

ANNEXE 3 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE 4 : COMITE SCIENTIFIQUE CORONADO

ANNEXE 5 : INFORMATION PATIENT

ANNEXE 6 : CRF

ANNEXE 1 : LISTING DES INTERVENANTS PRINCIPAUX

NOM & Prénom	Spécialité & Fonction	Nom de l'établissement	Adresse	Téléphone et e-mail	N° RPPS (si médecins)
CARIOU Bertrand	Endocrinologie PUPH	CHU Nantes - HGRL	bd Jacques Monod, 44093 Nantes cedex 1	bertand.cariou@univ-nantes.fr	10004043963
HADJADJ Samy	Endocrinologie PUPH	CHU Nantes - HGRL	bd Jacques Monod, 44093 Nantes cedex 1	samy.hadjadj@univ-nantes.fr	10002548559
GOURDY Pierre	Endocrinologie PUPH	CHU Toulouse - Rangueil	1, avenue Jean Poulhès – TSA 50032 – 31059 Toulouse cedex 9	gourdy.p@chu-toulouse.fr	10002875762
GAUTIER Jean-François	Endocrinologie PUPH	APHP - Lariboisière	2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris	jean-francois.gautier@aphp.fr	10003695615
ROUSSEL Ronan	Endocrinologie PUPH	APHP - Bichât	46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris	ronan.rousseau@gmail.com	1000162965
THIVOLET Charles	Endocrinologie PUPH	HCL – Lyon Sud	165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite	charles.thivolet@chu-lyon.fr	10003875803
MEYER Laurent	Endocrinologie PH	HUS – Hôpital Civil	1 Place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg	laurent.meyer@chru-strasbourg.fr	10003971420
GUERCI Bruno	Endocrinologie PUPH	CHU Nancy - Brabois	Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy	b.guerci@gmail.com	10002352192
FONTAINE Pierre	Endocrinologie PUPH	CHRU Lille	2 Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille	Pierre.fontaine@chru-lille.fr	10003989760
RIGALLEAU Vincent	Nutrition PUPH	CHU Bordeaux	Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux	vincent.rigalleau@chu-bordeaux.fr	10002811254
SAULNIER Pierre Jean	Thérapeutique PUPH	CHU Poitiers	2 Rue de la Milétrie, 86021 Grand Poitiers	pierrejean.saulnier@gmail.com	10003988747
SULTAN Ariane	Endocrinologie PUPH	CHU Montpellier - Lapeyronie	371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34090 Montpellier	a-sultan@chu-montpellier.fr	10003251039
KERLAN Véronique	Endocrinologie PUPH	CHU Brest	2 Avenue Foch, 29200 Brest	veronique.kerlan@chu-brest.fr	10002619418

LAVIOLLE Bruno	Biostatistiques PUPH	CHU Rennes - Ponchaillou	2 Rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes	bruno.laviolle@chu-rennes.fr	10002677705
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie PUPH	CHU Grenoble	Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche	pybenhamou@chu-grenoble.fr	10003130282
COSSON Emmanuel	Endocrinologie PUPH	APHP - Avicenne Bondy	125 Rue de Stalingrad, 93000 Bobigny	emmanuel.cosson@aphp.fr	10001435612
REZNIK Yves	Endocrinologie PUPH	CHU Caen	Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen	reznik-y@chu-caen.fr	10003783544
PREVOST Gaëtan	Endocrinologie PUPH	CHU Rouen	37 Boulevard Gambetta, 76000 Rouen	gaetan.prevost@chu-rouen.fr	10002294188
DARMON Patrice	Nutrition PUPH	CHU La Timone APHM	278 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille	Patrice.darmon@ap-hm.fr	10003374682
VERGES Bruno	Endocrinologie PUPH	CHU Dijon	14 Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon	bruno.verges@chu-dijon.fr	10002146941
RODIEN Patrice	Endocrinologie PUPH	CHU Angers	4 Rue Larrey, 49100 Angers	Parodien@chu-angers.fr	10002578077
CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie PUPH	CHU Nice	30 Voie Romaine, 06000 Nice	chevalier.n@chu-nice.fr	10004416904
DELEMER Brigitte	Endocrinologie PUPH	CHU Reims - Debré	Rue du Général Koenig, 51100 Reims	bdelemer@chu-reims.fr	10001712859
PENFORNIS Alfred	Endocrinologie PUPH	APHP – Sud Francilien	40 Avenue Serge Dassault, 91100 Corbeil-Essonnes	alfred.penformis@chsf.fr	10002476785
BORDIER Lyse	Endocrinologie PA Val de Grace	HIA Begin,	69 Avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé	Lbordier@club-internet.fr	10004984604
DUPUY Olivier	Endocrinologie PH	Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph	185 Rue Raymond Losserand, 75014 Paris	odupuy@hpsj.fr	10004987029
OLIVIER Frédérique	Endocrinologie PH	CH de Cahors	335 Rue Président Wilson, 46000 Cahors	Frédérique.olivier6@wanadoo.fr	10002913134
SABBAH Nadia	Endocrinologie PH	CH de Cayenne	Av des flamboyants, Cayenne 97306, Guyane	sabbahnadia@yahoo.fr	10001670347

MARRE Michel	Endocrinologie	Clinique Ambroise Paré	25-27 Boulevard Victor Hugo, 92200 Neuilly-sur-Seine	marre.michel@gmail.com	10002541380
DURIEZ Thierry	Endocrinologie PH	CH de Cholet	1 Rue de Marengo, 49300 Cholet	Thierry.duriez@ch-cholet.fr	10002546041
DESSAILLOUD Rachel	Endocrinologie PUPH	CHU de Amiens - Picardie	1 Rue du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens	desaillood.rachel@chu-amiens.fr	10001846129
GERMAIN Natacha	Endocrinologie PUPH	CHU de Saint - Etienne	Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez	natacha.germain@chu-st-etienne.fr	10004414578
WINISZEWSKI Patrice	Endocrinologie PH	Hôpital Nord Franche Comté	100 Route de Moval, 90400 Trévenans	Patrice.winiszewski@hnfc.fr	10003823464
JULIER Ingrid	Endocrinologie PH	CH de Ales - Cevennes	Avenue du Dr Jean Goubert, 30100 Alès	dr.julier@ch-ales.fr	10003250320
CAZAUBIEL Marie	Endocrinologie PH	CH de Tourcoing	155 Rue du Président Coty, 59200 Tourcoing	mcazaubiel@ch-tourcoing.fr	10002249463
GONFROY Céline	Endocrinologie PH	CH de Pontoise – René Dubois	6 Avenue de l'Île de France, 95300 Pontoise	celine.gonfroy@gmail.com	10100108066
FLAUS-FURMANIUK Anna	Endocrinologie PH	CHU de La Réunion – Felix Guyon	Allée des Topazes, 97400, La Réunion	Anna.flaus-furmaniuk@chu-reunion.fr	10100888220
RAFFAITIN CARDIN Christelle	Endocrinologie PH	CH de Libourne	112 Rue de la Marne, 33500 Libourne	christelle.raffaitin@ch-libourne.fr	10004609201
MOURA Isabelle	Endocrinologie PH	CH Albi	22 Boulevard Général Sibille, 81000 Albi	isabelle.moura@ch-albi.fr	10002896681
MONIER Arnaud	Endocrinologie PH	CH de Chartres	4 Rue Claude Bernard, 28630 Le Coudray	amonier@ch-chartres.fr	10001997187
LAUGIER-ROBIOLLE Stéphanie	Endocrinologie PH	CH d'Auch	Allée Marie Clarac, 32008 Auch	s.laugier-robiolle@ch-auch.fr	10100521318
LARGER	Endocrinologie	APHP - Cochin	27 Rue du Faubourg Saint-	etienne.largre@aphp.fr	10000508845

Etienne	PUPH		Jacques, 75014 Paris		
AIT BACHIR Leila	Endocrinologie PH	Hopital francobritannique levallois perret	4 Rue Kléber, 92300 Levallois-Perret	leila.aitbachir@ihfb.org	10100413573
MILLOT Luc	Endocrinologie PH	CH de Forez	Avenue des Monts du Soir, 42600 Montbrison	luc.millot@ch-forez.fr	10003013082
BOROT Sophie	Endocrinologie PH	CHU de Besançon	3 Boulevard Alexandre Fleming, 25000 Besançon	sophie.borot@univ-fcomte.fr	10004035944
GUILLOIN - METZ Françoise	Endocrinologie PH	CHU de Falaise	Boulevard des Bercagnes, 14700 Falaise	guillon-metz@outlook.fr	10002108503
BOURGEON GHITTORI Murielle	Endocrinologie PH	APHP- Clamart Le Kremlin Bicêtre	78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre	muriel.bourgeon@aphp.fr	10001380137
ARNAUD Gwénaëlle	Endocrinologie PH	CH Bretagne Atlantique	20 Boulevard Général Maurice Guillaudot, 56017 Vannes	gwenaelle.arnault@ch-bretagne- atlantique.fr	10002582103
GOUET Didier	Endocrinologie PH	CH de la Rochelle – Saint Louis	Rue du Dr Albert Schweitzer, 17000 La Rochelle	didier.gouet@ch-larochelle.fr	10003839999
MARCHAND Lucien	Endocrinologie PH	CH Saint Joseph – Saint Luc	20 Quai Claude Bernard, 69007 Lyon	lmarchand@ch-stjoseph-stluc- lyon.fr	10101114022
DUCET BOIFFARD Amélie	Endocrinologie PH	CH de Vendée	Boulevard Stéphane Moreau, 85000 La Roche- sur-Yon	amelie.ducet-boiffard@chd- vendee.fr	10004075155
BOURRON Olivier	Endocrinologie PH	APHP – La Pitié Saplétière	47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris	olivier.bourron@aphp.fr	10100059491
JUSTINIEN Etienne	Endocrinologie PH	CH de Compiègne	ZAC de Mercières 3, 8 Avenue Henri Adnot, 60200 Compiègne	e.justinien@ch-compiegne noyon.fr	10100102432
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nurtition PUPH	CHU de Tours	2 Boulevard Tonnellé, 37000 Tours	ph.ducluzeau@gmail.com	10002586971
SMAGALA	Endocrinologie	CH de Colmar	39 Avenue de la Liberté,	agnes.smagala@ch-colmar.fr	10002466828

Agnes	PH		68000 Colmar		
DISSE Emmanuel	Nurtition PUPH	HCL – Lyon Sud	165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre- Bénite	charles.thivolet@chu-lyon.fr	10004610290
MOULIN Philippe	Endocrinologie PUPH	HCL – Bron Louis Pradel	59 Boulevard Pinel, 69500 Bron	philippe.moulin@chu-lyon.fr	10003052957
DONADILLE BRUNO	Endocrinologie PH	APHP – Saint Antoine	184 Rue du Faubourg Saint- Antoine, 75012 Paris	bruno.donadille@aphp.fr	10001597938

ANNEXE 2 : RESUME DU PROTOCOLE

Titre de l'étude	CORONADO- France Coronavirus SARS-CoV2 and Diabetes Outcomes:
Promoteur	CHU DE NANTES
N° de version et date	V1, 25 Mars 2020
Investigateur coordonnateur	Pr Bertrand CARIOU
Nombre de centres prévus	Etude multicentrique, nationale 57 centres
Type d'étude / Design d'étude	Recherche non Interventionnelle <ul style="list-style-type: none"> ❖ Observationnelle ❖ Multicentrique ❖ Épidémiologique ❖ Non interventionnelle (hors champs loi Jardé) ❖ Prospective et rétrospective
Planning de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Durée totale : 1 mois ❖ Période de recrutement : 10 mars au 10 avril 2020 au plus tard <p>NB : De façon ancillaire, la même méthodologie pourra être utilisée plus tard au cours de l'épidémie, si cela s'avère digne d'intérêt envers les questions scientifiques posées.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Durée de suivi par patient : 7 jours pour le critère principal de jugement (le suivi est réalisé intégralement sur dossier)
Nombre de cas prévisionnel	300 sujets, admis en hospitalisation pour COVID-19 avec diabète
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : pronostic du COVID-19 chez les sujets hospitalisés avec diabète</p> <p>Objectif(s) secondaire(s) :</p> <p>Description des caractéristiques phénotypiques du diabète</p> <p>Description du pronostic du patient</p> <p>Description de la prise en charge du patient</p>
Critère de jugement	<p>Critère de jugement principal : forme sévère de COVID-19 (décès ou ventilation artificielle avec intubation trachéale dans les 7 jours suivant l'admission)</p> <p>Critère(s) de jugement secondaire(s) :</p> <p>Caractéristiques du diabète</p> <p>Complications du diabète</p> <p>Comorbidités</p> <p>Médicaments</p> <p>Données biologiques</p> <p>Pronostic hospitalier</p> <p>Modalités de prise en charge diabétologique</p>

Traitement, acte, combinaison d'actes à l'étude (si applicable)	Aucun
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	Critères d'inclusion : Identification du sujet comme COVID-19 positif Patient diabétique avant l'admission ou diagnostiqué à l'admission Critères de non-inclusion : Mineurs, majeurs sous tutelle, personnes protégées Opposition à l'utilisation des données de santé par le patient Inclusion préalable dans l'étude
Calendrier des différentes visites et des différents examens	Aucune visite nécessaire pour l'étude (étude intégralement sur dossier)
Analyse statistiques	- Taux de formes sévères avec intervalle de confiance à 95% - Covariables d'intérêt comparées par régression logistique entre formes sévères et formes non classées comme sévères.

ANNEXE 3 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Yang JK et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006; 23: 623-8.
2. Kulcsar KA et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019; 4(20).
3. Schoen K et al. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 964.
4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 58. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712_2
5. Yang J et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infec Dis* 2020; Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3.
6. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
7. Zhang JJ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
8. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *JAMA* 2020; eb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
9. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3.
10. Wu C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
11. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 113-22.
12. Fang L et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2020. *Diabetes Care*, volume 43issue Supplement 1.

ANNEXE 4 : COMITE SCIENTIFIQUE CORONADO

Missions : le comité scientifique a pour rôles :

- d'élaborer le protocole de l'étude princeps, ainsi que les études ancillaires qui en découlent.
- De veiller à la mise en œuvre de l'étude: démarches réglementaires, interaction avec le promoteur de l'étude (CHU de Nantes), contact et recrutement des centres investigateurs, obtention de financements (rédaction des appels à projets en lien avec l'étude CORONADO)
- d'assurer le suivi de l'étude et son bon déroulement
- d'analyser les résultats de l'étude
- de gérer la stratégie de publication et la valorisation scientifique, ainsi que la communication grand public
- de gérer les demandes de partenariats nationaux et internationaux et le partage des données avec d'autres centres.
- d'assurer le lien opérationnel et réglementaire avec le promoteur (i.e. DRCI CHU de Nantes)
- d'assurer la communication avec les sociétés savantes : SFD (Société Francophone du Diabète) et SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

Composition du comité scientifique :

Pr. Bertrand Cariou (CHU Nantes) : Investigateur coordonnateur de l'étude (diabétologue)

Pr. Samy Hadjadj (CHU Nantes) : coordonnateur scientifique de l'étude (diabétologue)

Pr. Bernard Bauduceau (CHU Begin, St Mandé) : expert scientifique (diabétologue gériatre)

Pr. David Boutoille (CHU Nantes) : expert scientifique (infectiologue)

Pr. France Cazenave-Roblot (CHU Poitiers) : expert scientifique (infectiologue) – vice-présidente SPILF

Pr. Jean-François Gautier (AP-HP, Lariboisière) : expert scientifique (diabétologue) – Vice-Président SFD

Pr. Pierre Gourdy (CHU Toulouse) : expert scientifique (diabétologue)

Pr. Véronique Kerlan (CHU Brest) : expert scientifique (diabétologue) – Présidente SFE

Pr. Bruno Laviolle (CHU Rennes) : expert scientifique (méthodologiste)

Pr. René Robert (CHU Poitiers) : expert scientifique (réanimateur)

Pr. Ronan Roussel (AP-HP, Bichat) : expert scientifique (diabétologue)

Pr. Charles Thivolet (HCL) : expert scientifique (diabétologue) – Président SFD

Dr. Matthieu Wargny (CHU Nantes) : Méthodologiste

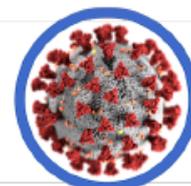
Dr. Matthieu Pichelin (CHU Nantes) : Gestion de projet – Coordination

Mr. Claude Chaumeil (FFD) Vice-Président Fédération Française des Diabétiques

Mr. Jean François Thebaut (FFD) Vice-président en charge du plaidoyer et des relations externes

ANNEXE 5 : INFORMATION PATIENT

CHU de Nantes *Mars 2020*
info.CHU
Feuille d'information du CHU de Nantes



CORONADO

INFORMATION PATIENTS

Madame, Monsieur,
Le **CHU de Nantes** en partenariat avec la Société Francophone du Diabète et la Fédération Française des Diabétiques lance une étude nationale intitulée CORONADO (*CORONAvirus 2019 and Diabetes Outcomes*).
Cette étude a pour objectif de mieux comprendre la fragilité des personnes diabétiques face à la pandémie de COVID-19 et d'améliorer leur prise en charge face à cette maladie.

Ainsi, nos équipes de recherche clinique, seront amenées à analyser vos dossiers médicaux et plus particulièrement, les traitements et les antécédents en rapport avec votre diabète, les conditions et les issues de vos hospitalisations.

Si vous ne disposez pas d'un dossier au CHU, nos équipes peuvent être amenées à contacter votre médecin traitant, votre diabétologue, votre pharmacien ou votre laboratoire d'analyses médicales habituel pour connaître la prise en charge de votre diabète et/ou les pathologies qui y sont associées.

Vous pouvez refuser, sans conséquence sur votre prise en charge, que vos données soient utilisées pour l'étude CORONADO, en indiquant votre opposition au médecin qui vous suit durant votre hospitalisation ou contacter nos équipes de recherche au **XX.XX.XX.XX.XX** ou par mail à **XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX@XXXXXXXX.fr**

Réf. Protocole RC20_0148

Photo by [CDC](#) on [Unsplash](#)



CHU de Nantes

Pôle direction générale - Service communication

+ d'infos sur www.chu-nantes.fr



ANNEXE 6 : CRF