

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE  
HUMAINE  
PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

---

**Intérêt d'un traitement précoce par immunoglobulines polyvalentes dans la prise en charge  
du syndrome de détresse respiratoire associé aux infections par SARS-CoV-2**

*ICAR (IgIV in Covid-related ARds)*

---

Version V1.1 du 09/04/2020

N° EudraCT : 2020-001570-30      Réf Promoteur : D20 – P013

<b>Investigateur coordonnateur</b>	Aurélien Mazeraud Service de Neuroanesthésie Neuroréanimation GHU Paris Tél : 0145658902 <a href="mailto:a.mazeraud@ghu-paris.fr">a.mazeraud@ghu-paris.fr</a>
<b>Responsable scientifique</b>	Tarek Sharshar Service de Neuroanesthésie Neuroréanimation GHU Paris Tél : 0145658902 <a href="mailto:t.sharshar@gmail.com">t.sharshar@gmail.com</a>
<b>Promoteur</b>	GHU Paris – Psychiatrie et Neurosciences 1, rue Cabanis – 75674 Paris Cedex 14
<b>Représentant</b>	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Docteur Khaoussou SYLLA <i>Coordinateur Médical</i>
<b>Structure chargée du suivi de la recherche</b>	DRCI du GHU Paris Chef de Projet : Viviane AWASSI <a href="mailto:v.awassi@ghu-paris.fr">v.awassi@ghu-paris.fr</a> Tél : 01 65 45 84 86

**Page de signature d'un protocole de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain**

N° EudraCT : 2020-001570-30      Code de la Recherche : D20-P013

**Titre** : Intérêt d'un traitement précoce par immunoglobulines polyvalentes dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire associé aux infections par SARS-CoV-2  
**ICAR (IgIV in Covid-related ARds)**

Version n° 1.1 du : 09/ 04/2020

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

**L'investigateur coordonnateur :**

Dr Aurélien MAZERAUD

Service de Neuroanesthésie et de  
Neuroréanimation  
GHU Paris

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

Signature :

**Le responsable scientifique :**

Pr Tarek SHARSHAR

Service de Neuroanesthésie et de  
Neuroréanimation  
GHU Paris

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

Signature :

**Le promoteur/Représentant**

DRCI

Docteur Khaoussou SYLLA  
*Coordinateur Médical*

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

Signature :

*La recherche a reçu un avis favorable du CPP Ile de France X en date du 08 avril 2020  
et une autorisation de l'ANSM en date du 09 avril 2020*

## Table des matières

1. RÉSUMÉ SYNOPTIQUE .....	8
2. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE .....	14
2.1 Hypothèses de la recherche .....	14
2.2 Description des connaissances relatives à la pathologie concernée .....	15
2.3 Résumé des expérimentations pré-cliniques et des essais cliniques concernés .....	16
2.4 Description de la population à étudier et justification de son choix .....	16
2.5 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux .....	17
2.6 Description et justification de la posologie, de la voie d'administration, du schéma d'administration et de la durée de traitement .....	17
2.7 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche .....	17
3. OBJECTIFS .....	18
3.1 Objectif principal .....	18
3.2 Objectifs secondaires .....	19
3.3 Objectif de toute étude complémentaire éventuelle .....	19
4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE .....	19
4.1 Enoncé précis des critères d'évaluation principal et secondaires .....	19
4.1.1 Critère d'évaluation principal .....	19
4.1.2 Critères d'évaluation secondaires .....	19
4.2 Description de la méthodologie de la recherche .....	20
4.2.1 Plan expérimental .....	20
4.2.2 Nombre de centres participants .....	20
4.2.3 Identification des sujets .....	20
4.2.4 Randomisation .....	21
4.2.5 Modalités de mise en insu et dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l'insu .....	21
4.2.6 Procédures de levée de l'insu, le cas échéant .....	21
5. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE .....	21
5.1 Visite d'inclusion .....	22
5.2 Visites de suivi de la recherche .....	23
5.3 Visite de fin de la recherche .....	25
5.4 Durée prévue de participation des personnes, description de la chronologie et de la durée de la recherche. ....	25

5.5	Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche.....	25
5.6	Distinction soin-recherche.....	26
5.7	Collection Biologique.....	27
5.8	Règles d'arrêt .....	28
5.8.1	Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement de la recherche .....	28
5.8.1.1	Différentes situations .....	28
5.8.2	Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche .....	28
5.8.3	Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré de traitement .....	29
5.8.4	Modalités de remplacement de ces sujets, le cas échéant .....	29
5.8.5	Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche .....	29
6.	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	29
6.1	Critères d'inclusion .....	30
6.2	Critères de non inclusion.....	30
6.3	Modalités de recrutement .....	30
7.	TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE .	30
7.1	Description du médicament expérimental .....	31
7.2	Description du ou des traitements auxiliaires (médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche).....	31
7.3	Traitements (médicamenteux, auxiliaires, chirurgicaux) autorisés et interdits, y compris les médicaments de secours.....	31
7.4	Méthodes de suivi de l'observance au traitement.....	31
8.	EVALUATION DE L'EFFICACITE .....	32
8.1	Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité.....	32
8.2	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité .....	33
9.	Comités spécifiques de la recherche .....	34
9.1	Comité scientifique.....	35
9.2	Comité de pilotage .....	35
9.3	Comité de Validation des Evénements Critiques .....	35
10.	EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE.....	35
10.1	Description des paramètres d'évaluation de la sécurité .....	35
10.2	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité .....	36
10.3	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables.....	36

10.3.1 Définitions .....	36
10.3.2 Rôles de l'investigateur.....	37
10.3.2.3 Période de notification immédiate des EIG par l'investigateur au promoteur ...	40
10.3.2.4 Modalités et délais de notification au promoteur .....	40
10.3.3 Rôles du promoteur .....	42
10.3.3.1 Analyse et déclaration des événements indésirables graves.....	42
10.3.3.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité.....	43
10.3.3.3 Rapport annuel de sécurité .....	43
10.3.4 Comité de Surveillance Indépendant .....	44
11. GESTION DES DONNEES.....	44
11.1 Identification des données recueillies directement dans l'eCRF qui seront considérées comme données-source .....	44
11.2 Droit d'accès aux données et documents source .....	44
11.2.1 Accès aux données.....	44
11.2.2 Documents source .....	44
11.2.3 Confidentialité des données.....	45
11.3 Traitement des données et conservation des documents et des données .....	45
11.3.1 Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données .....	45
11.3.2 Saisie des données .....	45
11.3.3 Traitements des données (CNIL) en France .....	45
11.3.4 Traitements des données (CNIL) hors du territoire français .....	45
11.3.5 Archivage.....	45
11.4 Propriété des données.....	46
12. ASPECTS STATISTIQUES .....	46
12.1 Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires et résultat .....	46
12.2 Populations pour les analyses .....	47
12.3 Analyses statistiques .....	47
12.3.1 Analyse des caractéristiques démographiques et de base.....	48
12.3.2 Analyse de l'efficacité .....	48
12.3.3 Analyse de la sécurité .....	48
12.4 Préciser si des sujets sortis prématurément seront remplacés et dans quelle proportion. .....	49
12.5 Critères statistiques d'arrêt de la recherche .....	49
12.6 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides ....	49

12.7	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale. ....	49
12.8	Choix des populations .....	49
13.	CONROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE .....	49
13.1	Organisation générale.....	50
13.1.1	Stratégie d'ouverture des centres.....	50
13.1.2	Etendue du monitoring des centres.....	50
13.2	Contrôle de qualité.....	50
13.3	Cahier d'observation.....	51
13.4	Gestion des non conformités.....	51
13.5	Audit / inspections .....	51
13.6	Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal .....	52
13.7	Engagement de responsabilité du pharmacien.....	52
14.	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	52
14.1	Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche.....	52
14.2	Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issu de la recherche, le cas échéant.....	53
14.3	Indemnisation des sujets .....	53
14.4	Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique.....	54
14.5	Obligations légales .....	54
14.5.1	Rôle du promoteur .....	54
14.6	Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP.....	54
14.7	Demande d'autorisation à l'ANSM .....	54
14.8	Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001 .....	54
14.9	Modifications de la recherche.....	54
14.10	Rapport final de la recherche.....	55
15.	FINANCEMENT ET ASSURANCE.....	55
15.1	Source de financement.....	55
15.2	Assurance .....	55
16.	regles relatives a la publication .....	55
16.1	Mention de l'affiliation du GHU Paris pour les projets promus ou gérés par le GHU Paris.....	56
16.2	Mention du gestionnaire CHSA (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit .....	56
17.	BIBLIOGRAPHIE .....	57

LISTE des addenda.....	59
Annexe 1 Définition de Berlin du SDRA.....	59
Annexe 2 Classification de KDIGO de l'insuffisance rénale .....	60
Annexe 3 Medical Research Consil Sum score.....	60
Annexe 4. Score de GOLD de sévérité de la bronchopneumopathie chronique obstructive. .....	61
Annexe 5 Classification de la dyspnée de la New York Heart Association.....	62
Annexe 6 : Score de Child-Pugh.....	63
Annexe 7 : Score de Comorbidité de Charlson.....	64
Annexe 8: tableau de calcul du score de IGS II ( <i>indice de gravité simplifié</i> ) .....	65
Annexe 8: tableau de calcul du score de IGS II ( <i>indice de gravité simplifié</i> ).....	65
Annexe 9: Score des défaillances viscérales SOFA3 .....	66
Annexe 10 : Echelle de vigilance-agitation de Richmond RASS <sup>32</sup> .....	67
Annexe 11 : Sedation assessment scale.....	68
Annexe 12 Score de Ramsay .....	68
Annexe 13 : Stade de la lymphogranulopénie selon la classification de l'OMS .....	69

## 1. RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

<b>Titre complet</b>	Intérêt d'un traitement précoce par immunoglobulines polyvalentes dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire associé aux infections par SARS-CoV-2
<b>Acronyme</b>	<b>ICAR (IgIV in Covid-related ARds)</b>
<b>Investigateur coordonnateur</b>	Docteur Aurélien MAZERAUD, Service d'anesthésie-réanimation neurologique 1, rue Cabanis 75014 Paris
<b>Promoteur</b>	GHU Paris – Psychiatrie et Neurosciences
<b>Justification scientifique</b>	<p>Au 30/03/2020, 715600 personnes ont été infectées par le COVID19 dans le monde et 35500 personnes sont décédées, essentiellement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) compliqué dans 25% des cas d'une insuffisance rénale aiguë. Aucun traitement pharmacologique spécifique n'est à ce jour disponible. Les lésions pulmonaires sont liées à la fois à l'infection virale et à une réaction inflammatoire caractérisée par un orage cytokinique majeur et une activation lymphocytaire T CD4 et CD8 délétère associée à une dysfonction des lymphocytes T régulateurs décrite par Xu et al. En raison de leur action immunomodulatrice pouvant atténuer d'une part, la réaction inflammatoire ; d'autre part, renforcer la défense antivirale, nous proposons d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration d'immunoglobulines intraveineuse (IgIV) chez les patients développant un SDRA post-SARS-CoV2. Les IgIV modulent l'immunité acquise humorale, par leur effet sur le réseau idiotypique et la production d'anticorps, et l'immunité cellulaire. Elles agissent également sur l'immunité innée, par la neutralisation de l'antigène, la modulation des cellules phagocytaires. Ces effets aboutissent à une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'activation du complément, facteurs clés du SDRA lié au COVID-19. Les IgIV modifient la fonction des cellules</p>



	<p>dendritiques, les réseaux de cytokines et de chimiokines et les lymphocytes T. L'administration d'IgIv induit la prolifération et l'activation plus particulièrement de Lymphocytes T régulateurs qui pourraient moduler les effets des populations lymphocytaires décrites dans l'étude de Xu et al. Rappelons que les IgIv font partie des traitements dans diverses maladies comme les pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes et inflammatoires. Les IgIv standard ainsi que les Ig polyclonales ont réduit significativement la mortalité dans la maladie de Kawasaki, qui est une vascularite post-virale de l'enfant et les pneumopathies interstitielles diffuses. De surcroît, elles seraient bénéfiques dans le SDRA post-grippal mais l'auraient également été dans 3 cas de SDRA post-SARS-CoV2.</p> <p>Les IgIv sont d'autant une option thérapeutique qu'elles sont bien tolérées, notamment sur le plan rénal. Ces éléments nous incitent à la réalisation rapide d'un essai thérapeutique multicentrique contrôlé contre placebo (NACL 0.9%) testant le bénéfice des IgIV dans le SDRA post-SARS-CoV2.</p>
<p><b>Objectifs</b></p>	<p><u>Objectif principal :</u></p> <p>Notre objectif est de déterminer si l'administration d'IgIV à la dose de <b>2g/kg sur 4 jours consécutifs (soit 0.5g/Kg/J) débutée</b> au cours des 24 à 72 premières heures de ventilation mécanique invasive (VM) d'un patient atteint d'un SDRA post-SARS-CoV-2 permet d'améliorer le nombre de jours vivant sans VM à J28.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <p>Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des IgIV sur la mortalité, les défaillances d'organe, les complications de la réanimation et les séquelles fonctionnelles et psychologiques à J28 ainsi que leurs effets secondaires.</p>
<p><b>Critères d'évaluation</b></p>	<p><u>Critère d'évaluation principal :</u></p>

Survie sans assistance ventilatoire invasive (i.e. ventilator-free days) jusqu'à J28. Le score est calculé en faisant la somme des jours où le patient n'a pas bénéficié d'une VM; mais en cas de décès avant J28, le score est de zéro. Le délai de 28 jours a été préconisé du fait que la durée moyenne de VM des patients en SDRA post-SARS-CoV-2 est de 20 jours.

Critères d'évaluation secondaires :

- Mortalité à J28 et J90
- Défaillances d'organe selon le score SOFA réalisé à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28.
- Critères cliniques d'efficacité : Score radiologique, valeur du rapport P/F, compliance pulmonaire à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28
- Critères biologiques d'efficacité : syndrome inflammatoire à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28 : peut-être préciser sur quoi : CRP, fibrinogène, d.dimers, dosages du complément C3, C4, CH50, protéinurie des 24 heures
- Profil immunologique: quantité de lymphocytes CD4 HLA-DR+ et CD38+, CD8 exprimant fortement la perforine pour un sous-groupe de 10 patients. Si un lavage bronchiolo-alvéolaire, la formule en sera étudiée.
- Administrations d'autres traitements (corticoïdes, antirétroviraux, plaquenil)
- Survenue d'une thrombose veineuse profonde d'une embolie pulmonaire détectée cliniquement et prouvée par une échographie-doppler des membres inférieurs. Survenue d'une embolie pulmonaire mise en évidence par un angioscanner pulmonaire.
- Durée totale de ventilation de mécanique, de sevrage ventilatoire, de curarisation
- Score KDIGO et nécessité de recourir à une épuration extrarénale (Annexe 2)
- Survenue d'un événement indésirable lié aux immunoglobulines (Insuffisance rénale, manifestations d'hypersensibilité avec manifestations

	<p>cutanés ou hémodynamiques, méningite aseptique, anémie hémolytique, leuco-neutropénie, syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survenue d'une NMAR sera évaluée par le MRC sum score au réveil (Annexe 3).</li> <li>• Survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique définie par un contexte radio-clinique évocateur associé à un prélèvement bactériologique par mise en culture des sécrétions trachéales, un lavage bronchiolo-alvéolaire ou un prélèvement distal protégé.</li> </ul>
<b>Schéma expérimental</b>	Essai de phase III prospectif multicentrique randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo
<b>Population concernée</b>	Population adulte hospitalisée en réanimation pour un SDRA lié au SARS-CoV-2
<b>Critères d'éligibilité</b>	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) VM (ventilation mécanique) invasive depuis moins de 36 heures</li> <li>2) SDRA répondant aux critères de Berlin (Ref)</li> <li>3) Infection à SARS-CoV-2 prouvée par une PCR</li> <li>4) Consentement du patient, d'un proche ou parent ou différé (clause d'urgence).</li> </ol> <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergie aux immunoglobulines polyvalentes.</li> <li>- Femme enceinte ou patient mineur</li> <li>- Déficit en IgA connu.</li> <li>- Patient présentant une insuffisance rénale à l'admission définie par une augmentation de 3 fois de la créatininémie de base ou une créatininémie &gt;354 micromol/L ou une diurèse de moins de 0,3 mL/Kg pendant 24 heures ou une anurie pendant 12 heures.</li> <li>- Participation à un autre essai interventionnel</li> </ul>
<b>Traitement(s) à l'essai</b>	Immunoglobulines humaines polyvalentes à la dose de 2g/kg sur 4 jours consécutifs débutées (soit 0.5g/Kg/J) au cours des 24 -72 premières heures de ventilation mécanique invasive (VM).
<b>Traitement de référence</b>	Aucun traitement de référence n'est actuellement proposé pour le COVID-19.
<b>Autres actes ajoutés par la recherche</b>	Evaluation à J28 et J90 de la survie et de l'état fonctionnel par un entretien téléphonique.

<b>Risques ajoutés par la recherche</b>	Risques liés à l'administration d'immunoglobulines, dont le profil de sécurité est connu chez des patients en état critique hospitalisés pour choc septique ou SDRA.
<b>Déroulement pratique</b>	<p>Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, le consentement du patient ou d'un proche ou la clause d'urgence sera recueilli.</p> <p>Ensuite le patient sera randomisé soit dans le groupe de traitement IgIV ou dans le groupe placebo. Cette randomisation sera effectuée par .....</p> <p>Les patients du groupe de traitement recevront les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes qui devront être débutées entre 24 et 36 heures après instauration de la VM et ceci pendant 4 jours consécutifs.</p> <p>Les patients du groupe placebo recevront un volume équivalent de sérum physiologique (NACL 0.9%) pendant la même durée.</p> <p>Les données de l'essai seront recueillies par l'investigateur principal de chaque centre. Un entretien téléphonique avec le patient sera réalisé à J28 par un technicien de recherche clinique du centre investigateur ou du centre investigateur coordinateur si le patient est sorti au domicile. Les évènements indésirables seront notifiés dans l'eCRF de l'essai.</p>
<b>Nombre de sujets</b>	138
<b>Nombre de centres et services</b>	<p>16 centres et 17 services</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHU Paris</li> <li>- Hôpital Raymond Poincaré</li> <li>- CHU Pitié Salpêtrière (2 services de réanimation)</li> <li>- Hôpitaux civils de Lyon</li> <li>- CHU Saint Antoine</li> <li>- CHU Lariboisière</li> <li>- CH Aulnay</li> <li>- CH Chalons en champagne</li> <li>- CH Poissy</li> <li>- CH Etampes</li> <li>- Institut. Mutualiste Montsouris</li> <li>- Institut Gustave Roussy</li> <li>- CHU Robert Débré à Reims</li> <li>- Centre Hospitalier de Dieppe</li> <li>- Hôpital de Hautepierre (Strasbourg)</li> <li>- CHU de Grenoble</li> </ul>

<b>Calendrier Prévisionnel de la recherche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durée d'inclusion : 1 mois</li> <li>- durée de participation (traitement + suivi) : 3 mois</li> <li>- durée totale : 4 mois</li> </ul>
<b>Etude complémentaire</b>	<p>Elle sera proposée à tous patients inclus dans l'essai. Un prélèvement sanguin de 5 ml par patient sera réalisé. L'objectif de cette étude est d'évaluer les paramètres biologiques de réponses aux IgIV par la réalisation de dosages de cytokines et de profils lymphocytaires en cytométrie en flux.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Sous l'hypothèse que le nombre de jour sans VM est de 10 jours dans le groupe placebo et de 15 dans le groupe expérimental avec un écart type de 6 jours, ajusté pour la mortalité et donnée l'incertitude concernant l'hypothèse de la normalité des distributions, le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Witney (test-U) a été utilisé pour l'estimation de la taille de l'échantillon. En considérant un risque alpha de 5% bilatéral et une puissance de 90% et une taille de l'effet (<i>effect size</i>) de 0,6, le nombre de sujet à inclure est de 138 patients, soit 69 dans chaque bras.</p> <p>Le plan d'analyse statistique sera élaboré et finalisé avant le verrouillage de la base de données et décrira les populations participantes à inclure dans les analyses, ainsi que les procédures de comptabilisation les données manquantes, inutilisées et <i>spurious</i>.</p> <p>Le choix des tests statistiques et des modèles multivariés (paramétriques ou non paramétriques) se déroulera pour chaque variable ex-post sur la base des caractéristiques observées (normalité des distributions et des résidus, colinéarité, etc.).</p> <p>Toutes les analyses statistiques univariées ou multivariées relatives à l'objectif principal et aux objectives secondaires seront réalisées en intention de traiter (ITT). Des analyses sur la population per protocol pourront également être réalisées.</p> <p>Tous les tests seront bilatéraux avec un seuil de significativité de 5%.</p> <p>Le logiciel utilisé sera SPSS v26.</p> <p>Aucune analyse intermédiaire n'est prévue dans l'essai.</p>
<b>Source de financement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GHU Paris – Psychiatrie et Neurosciences</li> <li>- Médicaments (Immunoglobulines polyvalentes CLAIRYG 50MG/ML) fournis gracieusement par le laboratoire LFB</li> </ul>

<b>Comité de validation des évènements critiques</b>	Il se réunira deux fois dans l'essai. Sa mission est de valider l'évaluation du critère de jugement principal et des critères secondaires sujets à interprétation subjective: pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.
--	--

## **2. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE**

### **2.1 Hypothèses de la recherche**

Au 30/03/2020, 715600 personnes ont été infectées par le COVID19 dans le monde et 35 500 personnes sont décédées, essentiellement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) compliqué dans 25% des cas d'une insuffisance rénale aiguë. Aucun traitement pharmacologique spécifique n'est à ce jour disponible (1).

Les lésions pulmonaires sont liées à la fois à l'infection virale et à une réaction inflammatoire. Les patients admis en réanimation ont une réponse inflammatoire cytokiniques et des concentrations plasmatiques plus importantes en IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF $\alpha$  (2). Dans le sang le nombre de cellules T CD4 et CD8 périphériques semble sensiblement réduit, tandis que leur statut est hyperactivé. Ceci est mis en évidence par des profils cytométriques immunoréactifs pour HLA-DR (CD4 3-47%) et CD38 (CD8 39-4%) ou par une augmentation de la proportion de lymphocytes Th 17 CCR6+ hautement pro-inflammatoire. En outre, les cellules T CD8 présenteraient un profil hautement cytotoxique caractérisé par des concentrations élevées de granules cytotoxiques, perforine+, granulysine+ ou doublement positif, suggérant une activation du complément associée (3).

En raison de leur action immunomodulatrice pouvant atténuer d'une part, la réaction inflammatoire; d'autre part, renforcer la défense anti-virale, nous proposons d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration d'immunoglobulines intraveineuse (IgIV) chez les patients développant un SDRA post-SARS-CoV2. Les IgIV modifient la fonction des cellules dendritiques, les réseaux de cytokines et de chimiokines et les lymphocytes T, ce qui entraîne la prolifération de cellules T régulatrices permettant de réguler l'activité des lymphocytes T CD4 ou CD8. L'action des d'IgIV induit une activation plus particulièrement de Lymphocytes T régulateurs qui pourraient moduler les effets des populations lymphocytaires décrites dans l'étude de Xu et al au cours du COVID-19 (3,5).

De plus, les IgIv modulent l'immunité acquise humorale, par leur effet sur le réseau idiotypique et la production d'anticorps, et cellulaire. Elles agissent également sur l'immunité innée, par la neutralisation de l'antigène, la modulation des cellules phagocytaires. Ces effets aboutissent à une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'activation du complément, facteurs clés du SDRA post-SARS-CoV2 (4.6). Rappelons que les

IgIV font partie des traitements dans diverses maladies auto-immunes et inflammatoires. Les IgIV standard ainsi que les Ig polyclonales ont réduit significativement la mortalité chez les patients en choc septique et dans la maladie de Kawasaki (7), qui est vascularite post-virale de l'enfant. Plus récemment il a été mis en évidence que les IgIV pourraient présenter un effet bénéfique dans les pneumopathies interstitielles diffuses lymphocytaires(6). De surcroît, elles seraient bénéfiques dans le SDRA post-grippal(8) mais l'auraient également été dans 3 cas de SDRA post-SARS-CoV2(9).

Les IgIV sont d'autant une option thérapeutique qu'elles sont bien tolérées, notamment sur le plan rénal(10). Ces éléments nous incitent à la réalisation rapide d'un essai thérapeutique multicentrique contrôlé contre placebo (sérum physiologique : NaCl 0.9%) testant le bénéfice des IgIV dans le SDRA post-SARS-CoV2.

## **2.2 Description des connaissances relatives à la pathologie concernée**

À ce jour il existe très peu de connaissances physiopathologiques pour expliquer les manifestations du SARS-CoV-2 responsable du covid-19. Selon les données observationnelles existantes, il semblerait qu'il y ait 3 phases lors du COVID-19 : une phase d'invasion, couvrant l'acquisition du virus et la phase symptomatique virémique qui s'ensuit ; chez de nombreux patients, mais pas tous, une phase d'accélération, lorsque des dommages secondaires induits par le virus sur les organes et les tissus ciblés se produisent, y compris les poumons, le cœur, le tractus gastro-intestinal, et même un orage cytokinique généralisé. La troisième phase est la phase finale de rétablissement.

### Première phase d'invasion

Une étude virologique et une étude animale ont permis d'identifier que le 2019-nCoV utilise le même récepteur d'entrée cellulaire - l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) - que le SARS-CoV. Il est à l'origine de la pénétration du virus dans l'organisme et est un des déterminants de la virulence du COVID-19. L'expression de l'ACE2 est augmentée chez les patients hypertendus expliquant la sévérité du tableau dans cette population.

L'augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les patients hypertendus est retrouvée de manière quasi constante dans l'épidémie de COVID-19. Wu et al2 ont constaté que l'hypertension présentait un rapport de risque de 1,70 pour la mortalité et de 1,82 pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë chez 201 patients atteints de COVID-19. Zhou et al ont constaté que l'hypertension présentait un rapport de risque de 3,05 pour la mortalité hospitalière chez 191 patients atteints de COVID-19 (11).

### Deuxième phase d'accélération

Les données cliniques et autopsiques, les dosages de cytokine par multiplex et la réalisation de profils cytométriques de lymphocytes circulants permettent de mieux comprendre cette phase d'emballement survenant lors du COVID-19. La lymphopénie, le délai de survenue de la détresse respiratoire, la réplication importante et prolongée de virus sont des

caractéristiques communes chez les patients présentant une forme grave du COVID-19 et représentent un facteur de risque de mortalité(12).

Lorsque le recours à la ventilation mécanique est nécessaire pour un SDRA, la mortalité liée au COVID-19 est de 50% et la morbidité encore peu connue est probablement élevée aux vues des durées de ventilation mécanique extrêmement prolongées de l'ordre de 21 jours.

Par conséquent, les stratégies thérapeutiques contre le COVID-19 doivent être adaptées à chaque phase. Le meilleur timing des antiviraux, s'il y en a, peut se situer sur la phase précédant l'accélération. Lorsque la détérioration clinique a commencé, les premiers jours de détérioration peuvent présenter un point critique où une modulation de la réponse inflammatoire pourrait s'avérer utile. Il a alors été proposé l'utilisation de corticoïdes ou d'immunoglobulines polyvalente dans le traitement des patients atteints d'un COVID-19 sévère.

### **2.3 Résumé des expérimentations pré-cliniques et des essais cliniques concernés**

Les immunoglobulines ont été testées au cours d'états critiques comme le sepsis et le choc septique. Une méta-analyse menée par la Cochrane Database met en évidence que L'analyse des 10 essais portant sur l'IGIV polyclonale chez des adultes (n = 1430) et sept essais portant sur l'IGIV polyclonale enrichie en IgM (n = 528) ont montré qu'il y avait des baisses significatives de la mortalité par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention (respectivement RR 0,81 ; IC à 95 % 0,70 à 0,93 et RR 0,66 ; IC à 95 % 0,51 à 0,85)(13).

Chez les adultes, les effets indésirables signalés comme susceptibles d'être liés aux IgIV polyclonales au cours du choc septique étaient des réactions allergiques (14, 15); des réactions cutanées telles que des érythèmes et des exanthèmes; prurit; nausées et vomissements; dyspnée; congestion; choc; et fièvre et frissons (14–18). Deux essais n'ont rapporté aucun événement indésirable attribuable aux IgIV et un essai a rapporté des événements indésirables mais aucun n'a été évalué comme étant lié aux IgIV (16, 17, 19).

A ce jour, quatre cas cliniques de patients atteints de COVID-19 traités par IgIV ont été rapportés dans la littérature, trois atteints de SDRA et un patient atteint de myocardite lié au COVID-19, qui ont reçu une forte dose d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) au moment du début de la détresse, avec une évolution clinique favorable (9, 20). Notamment il n'y a pas eu d'effets indésirables rapportés notamment pas d'insuffisance rénale ou de réaction allergiques.

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

Nous proposons d'étudier les patients atteints de SDRA lié au COVID-19. Au cours des infections à SARS-CoV-2, 3 phases sont décrites : une phase d'invasion, couvrant l'acquisition du virus et la phase symptomatique virémique qui s'ensuit ; chez de nombreux patients, mais pas tous, une phase d'accélération, lorsque des dommages secondaires induits par le virus sur les organes et les tissus ciblés se produisent, y compris les poumons, le cœur, le tractus gastro-intestinal, et même un orage cytokinique généralisé. La troisième phase est la phase finale de rétablissement. C'est lors de la deuxième phase que les thérapeutiques immunomodulatrices



pourraient être les plus efficaces. Nous avons donc déterminé que c'est lors de l'instauration de la ventilation mécanique pour SDRA modéré ou sévère que l'efficacité des IvIG devraient être évaluée. Nous utiliserons une technique de PCR pour diagnostiquer une infection à SARS-CoV-2 et la définition conventionnelle de Berlin du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte(2).

La nouvelle définition de « Berlin » du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), proposée distingue selon le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mesuré en présence d'une pression expiratoire positive externe (PEPe) d'au moins 5 cmH<sub>2</sub>O, trois niveaux de gravité du SDRA en minime (200 < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg), modéré (100 < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg) et sévère (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mmHg). Voir Annexe 1

## **2.5 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux**

Immunoglobulines humaines polyvalentes, fabriqué par le groupe pharmaceutique spécialiste en biothérapies LFB.

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

Les IgIV seront administrées en une perfusion de 8 heures à la dose de 2g/kg sur 4 jours consécutifs débutées (soit 0.5g/Kg/J). La dose de 2g/Kg de poids corporel est celle utilisée dans les cas cliniques rapportés par les médecins chinois ou dans les essais thérapeutiques portant sur le choc septique, la pneumopathie grippale, ou les pneumopathie interstitielles (6, 9, 13) . La voie intraveineuse permet une administration contrôlée sur un période prolongée. L'administration en 4 fois est habituellement utilisée dans cette indication. Après administration, la durée de vie des immunoglobulines et leur action sont prolongées, de l'ordre de 35 Jours d'après le résumé des caractéristiques du produit (cf chapitre RCP). Le pic plasmatique des immunoglobulines est immédiat après leur administration et elles diffusent dans les différents compartiments en 3 à 5 jours. Leur action prolongée justifie l'administration initiale sans dose d'entretien dans cet essai thérapeutique et couvrira la période du séjour en réanimation. L'administration du médicament est détaillée dans le chapitre 7.

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

Le SDRA liée au COVID-19 est grevée d'une mortalité très importante de 50% et la durée de ventilation mécanique est très élevée (de l'ordre de 20 jours). Les bénéfices individuels attendus d'une nouvelle thérapeutique dans ce contexte sont une augmentation des chances de survie à l'échelle individuelle et une réduction de la durée de l'assistance ventilatoire, elle est pourvoyeuse d'une morbidité prévisible importante.

Les risques liés à l'administration d'immunoglobuline sont la survenue d'un épisode d'hypotension artérielle d'origine anaphylactique ou d'une défaillance circulatoire. Ces événements sont devenus plus rares avec l'utilisation de nouvelles techniques de préparation

D20-P013 - « ICAR » V 1.1 du 09/04/2020

des immunoglobulines. Il existe un risque de survenue d'insuffisance rénale qui n'est cependant pas reporté dans les dernières études portant sur le sepsis et le choc septique ou dans les autres populations de patients atteints de pneumopathie interstitielles ou de neuropathie(6, 10, 13). Néanmoins toutes les dernières études ne rapportaient pas systématiquement les effets indésirables liés aux IgIV. Il est à noter que ces effets indésirables n'ont pas été reportés dans les 4 cas de COVID-19 traités par IvIG (9, 20). Egalement, il existe un risque augmenté d'événement thromboembolique en raison de l'hyperviscosité induite par le produit. Ce risque n'est pas rapporté dans les études réalisées en réanimation et une administration prolongée limite ce risque à son minimum. Le risque de thrombose veineuse profonde chez une population de patients immobilisés et sans traitement thromboprophylactique avoisinerait les 1,6% et le risque d'embolie pulmonaire serait plus faible. Il n'en était pas reporté dans une cohorte de 117 patients, dont les auteurs concluent que leur utilisation est sûre (10). Par conséquent, en raison du risque thrombo-embolique lié au COVID-19 et aux IvIg, la réalisation d'un angioscanner thoracique avant inclusion sera systématiquement renseignée avant début de l'administration des immunoglobulines si l'état du patient le permet afin de mettre en évidence la pré-existence d'une embolie pulmonaire. La prévention du risque thrombo-embolique fait partie des bonnes pratiques en réanimation. Un traitement prophylactique par héparine de bas poids moléculaire est habituellement instauré. Un tel traitement sera favorisé et relevé. En cas de suspicion d'embolie pulmonaire, une anticoagulation efficace est habituellement instaurée jusqu'à information ou confirmation de sa survenue.

Les contraintes liées à la participation à ICAR sont peu nombreuses, les éléments nécessaires pour le recueil du critère de jugement principal sont systématiquement colligés en soins courants jusqu'à la sortie de réanimation. Si le patient est sorti de l'hôpital avant J28 un entretien téléphonique sera réalisé et le patient en sera prévenu ainsi que ses proches auparavant. Le questionnaire évaluant le statut fonctionnel à J28 quant à lui est un élément supplémentaire à la prise en charge habituelle. Ce questionnaire est peu contraignant et rapidement réalisable. Les éléments nécessaires pour l'évaluation des critères de jugement secondaires relèvent du soin courant. Un bilan à J28 sera néanmoins systématique.

A l'échelle collective, la réduction de la durée de ventilation mécanique permettra d'augmenter la disponibilité des ventilateurs et des lits de réanimation dans un contexte de forte tension tout le long de la pandémie à SARS-CoV-2.

### **3. OBJECTIFS**

#### **3.1 Objectif principal**

Notre objectif est de déterminer si l'administration d'IgIV à la dose de 2g/kg les 24 à 72 heures de l'instauration de la ventilation mécanique invasive (VM), d'un patient atteint d'un SDRA post-SARS-CoV-2 permet d'augmenter le nombre de jours vivant sans VM à J28.

### 3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des IgIV sur la mortalité, les défaillances d'organe, les complications de la réanimation et les séquelles fonctionnelles et psychologiques à J28 ainsi que leurs effets secondaires.

### 3.3 Objectif d'une étude complémentaire

Il sera proposé à tous les patients inclus dans l'essai de participer à l'étude complémentaire sur les effets biologiques des IgIV. Elle visera à évaluer les paramètres biologiques de réponses aux IgIV par la réalisation de dosages de cytokines et de profils lymphocytaires en cytométrie en flux en fonction de l'évolution du COVID-19 en réanimation. Un prélèvement sanguin de 5 ml sera réalisé dans le cadre de cette étude.

## 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

### 4.1 Enoncé précis des critères d'évaluation principal et secondaires

#### 4.1.1 Critère d'évaluation principal

C'est la survie sans assistance ventilatoire invasive (i.e. ventilator-free days) jusqu'à J28. Le score est calculé en faisant la somme des jours où le patient n'a pas bénéficié d'une VM; mais en cas de décès avant J28, le score est de zéro. Le délai de 28 jours a été préconisé du fait que la VM moyenne des patients en SDRA post-SARS-CoV-2 est de 20 jours.

Il s'agit d'un critère de jugement principal robuste et fréquemment utilisé au cours du SDRA.

#### 4.1.2 Critères d'évaluation secondaires

- Mortalité à J28 et J90
- Défaillances d'organe selon le score SOFA réalisé à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28.
- Critères cliniques d'efficacité : Score radiologique, valeur du rapport P/F, compliance pulmonaire à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28
- Critères biologiques d'efficacité : syndrome inflammatoire à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28 : peut-être préciser sur quoi : CRP, fibrinogène, d.dimers, dosages du complément C3, C4, CH50, protéinurie des 24 heures
- Profil immunologique: quantité de lymphocytes CD4 HLA-DR+ et CD38+, CD8 exprimant fortement la perforine pour un sous-groupe de 10 patients. Si un lavage bronchiolo-alvéolaire, la formule en sera étudiée.
- Administrations d'autres traitements (corticoïdes, antirétroviraux, plaquenil)
- **Survenue** d'une thrombose veineuse profonde d'une embolie pulmonaire détectée cliniquement et prouvée par une échographie-doppler des membres inférieurs. Survenue d'une embolie pulmonaire mise en évidence par un angioscanner pulmonaire.

- Durée totale de ventilation de mécanique, de sevrage ventilatoire, de curarisation
- Score KDIGO et nécessité de recourir à une épuration extrarénale (Annexe 2)
- Survenue d'un événement indésirable lié aux immunoglobulines (Insuffisance rénale, manifestations d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ou hémodynamiques, méningite aseptique, anémie hémolytique, leuco-neutropénie, syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI))
- Survenue d'une NMAR sera évaluée par le MRC sum score au réveil (Annexe 3).
- Survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique définie par un contexte radio-clinique évocateur associé à un prélèvement bactériologique par mise en culture des sécrétions trachéales, un lavage bronchiolo-alvéolaire ou un prélèvement distal protégé.

## 4.2 Description de la méthodologie de la recherche

### 4.2.1 Plan expérimental

Essai d'un médicament en phase III comparatif, randomisé contrôlé contre placebo de supériorité en double insu comparant l'administration de 2g/Kg d'IgIV dans les 24 à 72 heures de l'instauration de la ventilation mécanique en parallèle selon un ratio 1:1.

### 4.2.2 Nombre de centres participants

16 centres participants dans 16 hôpitaux différents d'envergure nationale avec 17 services de réanimation.

- GHU Paris
- Hôpital Raymond Poincaré
- CHU Pitié Salpêtrière (2 services de réanimation)
- Hôpitaux civils de Lyon
- CHU Saint Antoine
- CHU Lariboisière
- CH Aulnay
- CH Chalons en champagne
- CH Poissy
- CH Etampes
- Institut. Mutualiste Montsouris
- Institut Gustave Roussy
- CHU Robert Débré à Reims
- Centre Hospitalier de Dieppe
- Hôpital de Hautepierre (Strasbourg)
- CHU de Grenoble

### 4.2.3 Identification des sujets

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

D20-P013 - « ICAR » V 1.1 du 09/04/2020

n° centre (1 position numérique) – n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom

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

Après la randomisation le patient sera randomisé soit dans le groupe du traitement ou dans le groupe placebo. Le résultat de la randomisation sera communiqué à la PUI afin qu'elle puisse préparer le traitement correspondant au groupe du patient.

#### **4.2.4 Randomisation**

Après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion puis recueilli le consentement, les patients seront randomisés (ratio 1:1) entre les groupes IgIV ou Placebo par connexion sur un site web de randomisation utilisant une liste de randomisation préparée à l'avance, stratifiée par centre et par la durée de la VM ( 3 strates:  $\leq 12$  h ;  $>12 \leq 24$ h ;  $>24 \leq 36$ h), équilibrée par bloc de taille aléatoirement variable.

#### **4.2.5 Modalités de mise en insu et dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l'insu**

Le double aveugle sera assuré par la pharmacie hospitalière de chaque établissement à l'aide de manchons opaques permettant de masquer l'emballage du produit et devra être retourné à la pharmacie une fois vide.

#### **4.2.6 Procédures de levée de l'insu, le cas échéant**

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

- A la DRCI **en dehors d'une situation d'urgence** pendant les jours ouvrables et aux horaires d'ouverture 9h – 17h, par fax au 01 45 65 76 09.
- A la PUI :

La levée d'insu sera demandée pour toute raison considérée comme indispensable par le médecin investigateur sur appel au numéro suivant 07 84 05 03 40 (24h/24) interne de garde de la PUI Sainte Anne promoteur et senior d'astreinte si besoin 06.78.4129.62.

## **5. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

**Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant, ou à défaut d'un proche ou dès que possible dans le cadre de la clause d'urgence**  
**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.**

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
- La personne qui se prête à la recherche au moment de l'inclusion ou dès que possible si utilisation de la clause d'urgence - Un proche si la personne ne peut consentir et qu'un proche est joignable dans les 24 heures après mise sous ventilation mécanique	l'investigateur réanimateur médical ou anesthésiste-réanimateur ou son représentant au sein du service	Au moment de l'inclusion	Au moment de l'inclusion avant le début de l'administration du médicament.  Dès qu'un proche peut être joint si le patient ne peut exprimer son avis Lorsque le patient est en état de consentir s'il a été inclus selon la clause d'urgence

### 5.1 Visite d'inclusion

La visite d'inclusion sera réalisée par un médecin investigateur d'un des centres. Elle aura pour but la vérification des critères d'inclusion et de non inclusion :

Patient recevant une assistance respiratoire invasive. Recueil du réglage de la pression de fin d'expiration de 5 cm d'eau au moins.

Recueil de la pression artérielle en oxygène et calcul du rapport de la pression artérielle en oxygène sur la fraction inspirée en oxygène PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Il doit être inférieur à 200.

Réalisation d'un prélèvement nasal et du cavum avec réalisation d'une PCR pour le SARS-CoV-2 qui devra être positif dans les 15 jours précédant l'inclusion ou lors de la visite d'inclusion.

Analyse de la radiographie thoracique avec constat d'opacités bilatérales.

Non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque selon l'anamnèse et le contexte clinique.

Obtention du consentement par le patient avant recours à la ventilation mécanique, ou d'un proche ou en urgence si incapacité de joindre un proche dans les 24 heures.

### Données recueillies à l'inclusion

#### Les caractéristiques démographiques seront recueillies :

âge, Genre Grossesse connue et nombre de semaines d'aménorrhée, Taille, Poids

Antécédents : Ethylisme chronique, Tabagisme actif, Nb paquets-année, Toxicomanie IV

Antécédent respiratoire, BPCO suspecté, BPCO documenté Stade de GOLD (Cf Annexe 4),

Asthme, Mucoviscidose, Pneumopathie interstitielle diffuse, Syndrome d'apnée du sommeil, appareillé ou non, Autre maladie respiratoire, Antécédent et facteurs de risque cardio vasculaire, Insuffisance cardiaque, Stade de NYHA (Annexe 5), Hypertension traitée Traitement (notamment IEC), Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, Cardiopathie ischémique, Diabète sous traitement Insulino-dépendant, Antécédent hématologique, Hémoglobinopathie, Drépanocytose hétérozygote Drépanocytose homozygote Thalassémie, Autre Hémoglobinopathie, Cancer hématologique Antécédent d'immunodépression, VIH, Cancer solide actif, Maladie auto-immune, Type (Connectivites systémiques, Vascularite systémique, Maladie articulaire systémique, Maladies auto-immunes spécifiques d'organes), Insuffisance rénale chronique (Dialyse chronique), Insuffisance hépatique, Score de CHILD- PUGH (Cf Annexe 6), Maladie neuro-musculaire, Démence.

Elles permettront de calculer le score de comorbidité de Charlson (Annexe 7), le performance status (Annexe X), les médicaments en cours, ainsi que les critères d'inclusion et non inclusion.

**Les caractéristiques cliniques seront recueillies:**

Critères liés à la pathologie : Symptôme(s) précurseur(s), Date d'apparition des symptômes, Types de symptômes Fièvre, Toux, Maux de gorge, Douleur thoracique, arthro-Myalgies, Fatigue, sensation de malaise, Dyspnée, Céphalées, confusion, altération de la conscience, Douleurs abdominales, vomissements, nausées, Diarrhée

**Données biologiques :**

L'analyse des gaz du sang, l'ionogramme, l'urée, la bilirubinémie, le taux de plaquettes. Un dosage de béta-HCG sera réalisé pour toute femme non ménopausée.

**Les données radiologiques et scannographiques** seront recueillies (notamment l'existence d'une embolie pulmonaire, le type et le pourcentage d'atteinte), prélèvement positif COVID-19, Co-infection respiratoire ou systémique initiale, Traitement par hydroxychloroquine ou corticoïdes ou macrolides, Score IGS 2 à l'admission (Aide pour le calcul : <https://www.srlf.org/scores-utiles-reanimation/score-igs-ii/>, Annexe 8), Score SOFA à l'admission (Annexe 9), date d'admission dans l'hôpital participant (si différent), date d'admission en réanimation(même si autre réanimation), heure d'admission, date d'admission dans la réanimation participante (si différent), Heure d'admission, Lieu de vie avant l'hospitalisation (Domicile, Soins de suite, Maison de retraite, Autre).

Source d'admission (Admission directe, SAMU, Urgences, Service classique, Autre réanimation, Service classique) Instauration de la ventilation mécanique avant admission.

## **5.2 Visites de suivi de la recherche**

Les visites seront quotidiennes tout au long du séjour en réanimation jusque J28. Si le patient est sorti de réanimation, une visite sera effectuée à J14, J21 et J28 afin de recueillir les critères de jugement principal et secondaires.

### **Visites quotidiennes en réanimation J1-J28**

**Données nécessaires pour calculer le critère de jugement principal :**

D20-P013 - « ICAR » V 1.1 du 09/04/2020

Extubation au cours des 24 dernières heures  
Décès au cours des 24 dernières heures.  
Nécessité de réintubation après extubation programmé

Données nécessaires pour l'évaluation des critères de jugement secondaires :

Liés à la pathologie

Cliniques :

Ventilatoire

Mode de ventilation au moment du recueil

(Ventilation assistée contrôlée en volume, Ventilation assistée contrôlée en Pression, Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire. Mode pression a bilevel, adaptable pressure release volume, Ventilation en pression contrôlée)

Déclenchement du trigger par le patient

Paramètres de ventilation. J0-J14 Pression de pic (ou pression haute réglée), Pression de plateau (après  $\geq 0.3$ sec de pause) Pression de fin d'expiration ou PEEP réglée (ou pression basse réglée) PEEP totale (après 3-5sec de pause), Fréquence Respiratoire réglée, Fréquence Respiratoire mesurée, Aide inspiratoire, FiO2 ventilateur, FiO2 membrane si sous Circulation Extra-corporelle, Volume courant, Monoxide d'azote inhalé , Almitrine, Curares en continu, DV au cours des 24 dernières heures, Durée de la séance, Épreuve de Ventilation Spontanée au cours des 24 dernières heures, Extubation au cours des 24 dernières heures, Trachéotomie au cours des 24 dernières heures,

État de conscience au moment du recueil, Richmond Assessment Sedation Scale (Annexe 10) , Sedation Assessment Scale (annexe 11), Ramsay (annexe 12),.

Traitements administrés

Anticoagulation Préventive / Efficace, corticoïdes Dexamethasone, cortisone, antibiothérapie, hydroxychloroquine, antiretroviraux

Biologie

(Pires résultats des 24 dernières heures, mettre ND si non prélevé)

Leucocytes, polynucléaires neutrophiles, Lymphocytes, Hémoglobine, Plaquettes, Taux de prothrombine, Temps de céphaline activée (patient/témoin), créatininémie, transaminases, lactate deshydrogénase, creatine kinase, Bilirubinémie totale, C reactive protein, procalcitonine, Gaz du sang artériels décubitus ventral ou décubitus dorsal dans les dernières 24 heures, pH, PaO2, PaCO2, Bicarbonates, Lactate artériel Saturation artérielle en oxygène SpO2.

Liés à la sécurité d'utilisation des IgIv

Protidémie g/L, Survenue d'un évènement thromboembolique récent de moins de 24 heures



Hypotension lors de l'administration des IgIV (défini par une pression artérielle moyenne de moins de 65 mmHg pendant 30 minutes, après correction d'une éventuelle hypovolémie), Manifestations cutanées, diurèse, Urée, Créatininémie.

### Visites de J1, J7, J14, J21 d'évaluation de l'efficacité

Des prélèvements sanguins seront réalisés avec isolat des leucocytes et du plasma à des fins de recherche en collaboration avec l'institut Pasteur, par l'équipe de réanimation et seront apportées au centre de ressource et de biologie de l'hôpital.

### 5.3 Visite de fin de la recherche

La visite de fin de recherche sera réalisée à J90 par le biais d'un entretien téléphonique un technicien de recherche clinique, une infirmière de recherche ou d'un médecin. Seront recueillis : sortie de réanimation du patient, retrait de la canule de trachéotomie, dernier jour de ventilation mécanique invasive du patient en réanimation, date de sortie de réanimation, lieu de transfert, statut à la sortie : vivant/décédé si oui date de décès.

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

Durée de la période d'inclusion	1 mois
Durée de participation des sujets, dont :	3 mois
• Durée du traitement :	4 jours
• Durée du suivi :	3 mois
Durée totale de la recherche :	4 mois

### 5.5 Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

Action	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J14	J15-J20	J21	J22-J27	J28
Inclusion et recueil du consentement ou clause d'urgence	X												
Recueil du consentement de poursuite		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Recueil des données de la visite d'inclusion (démographie, antécédents, caractéristiques de la maladie)	X												
Administration du traitement par IgIV ou Placebo		X	X	X	X								
Recueil CJP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recueil des données cliniques	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS, gaz du sang, créatininémie,	X	X		X				X	X		X		X
Leucocytose, CRP, Dosage du complément, analyse cytométrique lymphocytaire, profil cytokinique	X			X				X			X		
SOFA		X		X				X			X		X
Evénements indésirables	X	X	X	X	X								

## 5.6 Distinction soin-recherche

Les actes ajoutés par la recherche se trouvent le tableau ci-dessous.

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

<b>Actes, procédures et traitements réalisés dans le cadre de la recherche</b>	<b>Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u></b>	<b>Actes, procédures et traitements ajoutés par la <u>recherche</u></b>
--	---	---

Traitements	Traitement du SDRA en réanimation lié au SARS-CoV-2 (sédation, administration de curare, ventilation mécanique, débits ventral, administration de monoxyde d'azote de traitements antibiotiques de traitements antirétroviraux...) Anticoagulation préventive par héparine et curative en cas de suspicion d'embolie pulmonaire	Administration d'IgIV à J1
Consultations	Consultations quotidiennes en réanimation	Consultation à J28 et J90
Prises de sang	Bilan d'entrée en réanimation comportant NFS, ionogramme, créatininémie, bilan de coagulation, D-Dimères, PCR pour le SARS-CoV-2	Pas d'examen supplémentaire ajouté par la recherche. Réalisation d'une sérothèque
Imagerie	Scanner diagnostique à l'inclusion et radiographie de thorax en cas de suspicion de pneumopathie	Non
Prélèvement bactériologique	En cas de suspicion de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	Non

### 5.7 Collection Biologique

Les échantillons de sang à J1, J7, J14 et J21 issus des prélèvements réalisés dans le cadre de la recherche feront l'objet d'une collection biologique.

Pendant la recherche, les collections seront conservées au laboratoire du centre de ressources biologiques du GHU Paris situé au 1 rue Cabanis, 75014 Paris sous la responsabilité du Docteur Macarena CUENCA-MAI pendant une durée de 6 mois à -80°C.

A la fin de la recherche, une demande d'autorisation des collections sera faite auprès du ministère chargé de la recherche pour leur conservation au centre de ressource biologique du GHU.

Type de prélèvement	Quantité	Lieu de conservation	Responsable de la collection	Finalité de la collection	Durée de la conservation	Devenir (destruction, ...)
Sang et plasma	5mL	GHU Paris	Dr Macarena CUENCA-MAIA	Analyse d'efficacité	6 mois	Analyse à l'institut Pasteur :

						analyse en cytométrie de flux et profil cytokinique.
--	--	--	--	--	--	--

## 5.8 Règles d'arrêt

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

#### 5.8.1.1 Différentes situations

- Arrêt temporaire du traitement, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF.
- Arrêt prématuré du traitement, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation, l'investigateur doit documenter la raison.
- Arrêt prématuré du traitement et arrêt de participation à la recherche.

L'investigateur doit :

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

### 5.8.2 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche

- 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, 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
- Evènement indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet
- Retrait explicite de consentement
- Perdu de vue

### **5.8.3 Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré de traitement**

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

En cas d'évènements indésirables graves, ils devront être notifiés par l'investigateur au promoteur et faire l'objet d'un suivi pendant 28 jours suivant l'arrêt prématuré du traitement. Dans le cas d'un arrêt prématuré du traitement à la suite de la survenue d'un événement indésirable grave, une notification d'événement indésirable grave sera transmise par télécopie (01 45 65 76 09) au promoteur. L'évènement indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution.

### **5.8.4 Modalités de remplacement de ces sujets, le cas échéant**

Les sujets seront analysés en intention de traiter. Le statut vivant ou non sera collecté au maximum par téléphone si nécessaire. Néanmoins, en raison de la durée de ventilation de 20 jours en moyenne et de convalescence en milieu hospitalier, il n'est pas prévu qu'il y ait des sujets perdus de vue donc pas de remplacement de sujets.

### **5.8.5 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche**

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

- En cas de survenu d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS) dans un bras de traitement ou d'un déséquilibre des effets indésirables graves entre les 2 bras de traitements, nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche.
- Si des faits imprévus, de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.
- S'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints, le promoteur se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, la décision et la justification sont transmises par le promoteur à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP.

## **6. CRITERES D'ELIGIBILITE**

## 6.1 Critères d'inclusion

Tout patient hospitalisé en réanimation :

- 1) Recevant une VM (ventilation mécanique) invasive depuis moins de 36 heures
- 2) SDRA répondant aux critères de Berlin (Annexe 1)
- 3) Infection à SARS-CoV-2 prouvée par une PCR
- 4) Consentement du patient, de la famille ou différé (clause d'urgence).
- 5) Affiliation à un régime de sécurité sociale (ou dérogation à l'affiliation)

## 6.2 Critères de non inclusion

- Allergie aux immunoglobulines polyvalentes.
- Femme enceinte ou patient mineur
- Déficit en IgA connu.
- Patient présentant une insuffisance rénale à l'admission définie par une augmentation de 3 fois de la créatininémie de base ou une créatininémie >354 micromol/L ou une diurèse de moins de 0,3 mL/Kg pendant 24 heures ou une anurie pendant 12 heures.
- Participation à un autre essai interventionnel

## 6.3 Modalités de recrutement

Les patients seront identifiés à leur arrivée en réanimation dans les différents centres investigateurs et après vérification des critères d'éligibilité seront inclus dans la recherche.

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets sélectionnés	138
Nombre de centres	16
Nombre de service	17
Période d'inclusion (mois)	1
Nombre des sujets / service	8.1
<b>Nombre de sujets / service / mois</b>	<b>8.1</b>

## **7. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE**

## 7.1 Description du médicament expérimental

Les patients du groupe intervention recevront une perfusion de 2g/Kg d'IgIv qui devra être débutée entre 24 et 72 heures après instauration de la VM en 4 injections sur 4 jours consécutifs de 0,5 g/Kg.

Les IgIv qui seront utilisées seront celles présentant le meilleur profil de tolérance, notamment rénale. Les risques associés à l'administration d'IgIV seront minimisés en perfusant le produit sur de longues périodes (>8h), en fractionnant les doses et en utilisant un produit ne contenant pas de saccharose, de maltose, ni de glucose comme la préparation CLAIRYG. L'utilisation de diurétiques de l'anse devra être limitée à son minimum et la volémie sera adaptée.

Si les doses d'IgIv varient selon les pathologies, elles sont en moyenne de 2 g/kg administrées sur 24h dans les indications du syndrome de Kawasaki ou du choc septique. **Dans les cas cliniques rapportés à Wuhan de COVID-19, les posologies variaient entre 1.5 g/Kg et 2.5 g/Kg par jour.** Cette posologie assure une balance risque-efficacité satisfaisante. La perfusion devra être administrée lentement sur une période de 8 heures. Ce débit pourra être ralenti jusqu'à 24h si besoin. Les patients du groupe placebo recevront un volume équivalent de sérum physiologique 20mL/Kg.

Le double aveugle sera assuré par la pharmacie hospitalière de chaque établissement à l'aide de manchons opaques permettant de masquer l'emballage du produit et devra être retourné à la pharmacie une fois vide.

## 7.2 Description du ou des traitements auxiliaires (médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche)

Aucun traitement auxiliaire n'est prévu dans l'essai.

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

Les autres traitements seront laissés à l'appréciation des équipes prenant en charge les patients. En revanche la participation à une autre étude interventionnelle est un critère d'exclusion.

## 7.4 Méthodes de suivi de l'observance au traitement

Les flacons d'immunoglobulines et de placebo seront ramenés vides à la pharmacie qui pourra en faire l'inventaire.

## 8. EVALUATION DE L'EFFICACITE

### 8.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

**Le critère de jugement principal** est le nombre de jours vivant sans assistance ventilatoire invasive (i.e. ventilator-free days) jusqu'à J28. Le score est calculé en faisant la somme des jours où le patient n'a pas bénéficié d'une VM; Ce calcul sera réalisé de manière identique pour tous les patients sachant que J0 est le jour d'inclusion et de randomisation.

En cas de décès avant J28, le score est de zéro. Si le patient n'est pas extubé à J28, le score est de 0. Lorsque le patient est extubé, le nombre de jours sera compté à partir du jour de l'extubation finale réussie s'il y a eu plusieurs tentatives d'extubation au cours des 28 premiers jours, comme cela a été signalé dans des essais précédents(21). Le fait de ne pas prendre en compte un échec d'extubation ou de petits intervalles sans ventilation mécanique est pertinent cliniquement et conforme à la récente définition du succès d'extubation(22). Un échec d'extubation est défini comme la nécessité de recourir de nouveau à la ventilation mécanique dans les 7 jours suivant l'extubation.

#### **Critères de jugement secondaires:**

- Mortalité à J28 et J90
- Durée totale de ventilation de mécanique, de sevrage ventilatoire, de curarisation
- Défaillances d'organe selon le score SOFA réalisé à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28, selon Annexe 9
- Critères cliniques d'efficacité : Score radiologique selon la méthode des quadrants, la radiographie thoracique est divisée en 4 quadrants. L'existence d'opacités alvéolo-interstitielles dans un quadrant ajoute 1 point au score. valeur du rapport P/F, compliance pulmonaire à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28
- Critères biologiques d'efficacité : syndrome inflammatoire à J1, J3 et J7, J14, J21 et J28 en dosant la concentration sérique de protéine C réactive et le taux de leucocytes
- Profil immunologique à J1 J3, J7 et J14, quantité de lymphocytes CD4 HLA-DR+ et CD38+, CD8 exprimant fortement la perforine et la granulysine pour un sous-groupe de 10 patients. Un profil cytokinique par Luminex sera réalisé en collaboration avec l'équipe du Dr Eberl- Institut Pasteur.
- Survenue d'une thrombose veineuse profonde détectée cliniquement et prouvée par une échographie-doppler. Survenue d'une embolie pulmonaire mise en évidence par un angioscanner pulmonaire
- Survenue d'un événement indésirable lié aux immunoglobulines(J1,J2, J3, J4, J5 ,J6 et J7, J14, J21 et J28 : Insuffisance rénale stade KDIGO 3, manifestations d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ou hémodynamiques, méningite aseptique défini par un syndrome méningé objectivé cliniquement lors du réveil, anémie hémolytique (définie par une hémoglobine inférieure à 8 g/dL, une haptoglobine indosable et un test de Coombs direct positif), leuco-neutropénie (selon la classification OMS en annexe X), syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI) attribuable aux Immunoglobulines



- Score KDIGO (J1, J3 et J7, J14, J21 et J28) et nécessité de recourir à une épuration extrarénale (Annexe 2)
- Survenue d'une NMAR sera évaluée par le MRC sum score au réveil (Annexe 3).
- Survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique définie par un contexte radio-clinique évocateur associé à un prélèvement bactériologique par mise en culture des sécrétions trachéales, un lavage bronchiolo-alvéolaire ou un prélèvement distal protégé.

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

Critères	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J14	J15-J20	J21	J22-J27	J28
Administration du traitement par IgIV ou Placebo (réalisée par les infirmières su service)		X	X	X	X								
CJP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS, gaz du sang, créatininémie,	X	X		X				X	X		X		X
Leucocytose, CRP, Dosage du complément, analyse cytométrique lymphocytaire, profil cytokinique	X			X				X			X		
SOFA		X		X				X			X		X
Prélèvement sérothèque		X						X	X		X		

Le circuit du médicament sera à la charge de la pharmacie à usage intérieur de chaque centre recruteur.

Chaque PUI recevra le **traitement à l'étude : médicament actif** (Immunoglobulines polyvalentes CLAIRYG 50MG/ML) fourni pour les laboratoires LFB sous forme de solution injectable pour perfusion livrée dans des flacons de 100 ml et de 200ml. Ils seront stockés entre 2°C et 8°C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

### L'approvisionnement des unités thérapeutiques :

D20-P013 - « ICAR » V 1.1 du 09/04/2020

- Approvisionnement initial

Chaque PUI passe une commande chez LFB selon le circuit habituel des commandes LFB en précisant étude ICAR COVID, la commande initiale prévue dans l'essai est de 400g

Flacon de CLAIRYG 50MG/ML Flacon de 100 ml= 5g Flacon de 200ml = 10 g

Le **placebo** : NaCl 0.9%, non fourni par le laboratoire sera mis à disposition par le promoteur à chaque PUI

- Le réapprovisionnement par la PUI de chaque centre sur commande au LFB au fur et à mesure des inclusions.

Chaque PUI tient une comptabilité du stock d'immunoglobulines selon son système en vigueur.

**Modalités de dispensation :**

- La PUI de chaque centre reçoit :

1- Le résultat de la randomisation du patient

2-La prescription émanant de l'investigateur (**chaque centre s'organise en fonction de son système interne de prescription et de traçabilité des médicaments**) en sachant que le médecin est en aveugle.

3-Une infirmière de la réanimation vient chercher les unités thérapeutiques à la PUI.

La PUI délivre pour 24 heures le traitement dans une poche sur laquelle un manchon sera apposé pour masquer le traitement.

Le lendemain un personnel de la réanimation rapporte les flacons vides suivi de la fiche de traçabilité en vigueur dans le centre puis récupère les flacons de J2 et ainsi de suite.

Les falcons des UTs et ou du placebo sont rapportés à la PUI et détruis sur place selon la procédure locale.

Les prélèvements biologiques seront acheminés selon le circuit habituel des examens complémentaires de chaque centre au laboratoire qui seront après envoyés au centre de ressources biologiques du GHU Paris.

Les collections biologiques seront gérées par le centre de ressources biologiques (Dr Cuenca-MAIA) du GHU Paris et acheminé par l'investigateur de chaque centre au centre de l'investigateur coordinateur.

**9. COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE**

Il est prévu dans le cadre de l'essai, la constitution d'un comité de validation des événements critiques de l'essai.

Il est prévu dans le cadre de l'essai, la constitution d'un comité de validation des événements critiques de l'essai.

### 9.1 Comité scientifique

Un comité scientifique formé par le responsable scientifique Pr Tarek Sharshar et composé du Pr Michel Wolff, et du Dr Franck Verdonk.

### 9.2 Comité de pilotage

Il n'est prévu dans cet essai aucun comité de pilotage.

### 9.3 Comité de Validation des Evénements Critiques

- Membres du comité : Dr Mazeraud, Dr Sharshar, Dr Schimpf, Dr Daniel, Dr Legouy, Dr Wolff
- Missions: Valider l'évaluation du critère de jugement principal et des critères secondaires sujets à interprétation subjective: pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.
- Modalités de fonctionnement : réunion physique ou par séances de télétravail 2 fois au cours de l'essai. La première réunion se tiendra à la fin des inclusions et la deuxième réunion deux mois après le début de l'essai.

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

### 10.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

Les évènements indésirables seront recherchés systématiquement à chaque visite au cours de cette étude.

Nous recueillerons systématiquement les effets indésirables des IgIv. Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit pour la spécialité Clairyg qui sera utilisé dans cette étude, les principaux effets indésirables attendus sont :

- Les réactions dites allergiques, rares avec les nouveaux produits et qui s'amendent en règle générale, avec un traitement symptomatique approprié ;
- Une augmentation du risque thrombo-embolique, surveillée par la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire ;
- La survenue d'insuffisance rénale aiguë ; définie par un stade KDIGO 3
- D'autres effets, notamment à type de méningite aseptique, d'anémie hémolytique, leuco-neutropénie, syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI)

Les autres évènements indésirables sont généralement rapidement régressifs en quelques jours, comme la leuco-neutropénie.

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

Les paramètres clinicobiologiques recueilli au quotidien permettront d'identifier la survenue d'évènements indésirables par les visites quotidiennes recueillant la créatininémie et la diurèse. L'hypotension ne répondant pas à l'expansion volémique définie par une pression artérielle moyenne de moins de 65 mmHg pendant plus de 30 minutes malgré remplissage. Survenue d'un nouvel évènement thromboembolique surveillé cliniquement. La survenue d'une méningite aseptique ou d'un TRALI ne pourront pas être mise en évidence de façon certaine étant donné la forte probabilité pour le malade de recevoir une sédation entraînant un coma et en raison de la forte probabilité d'une altération de l'hématose en rapport avec l'évolution naturelle de la pathologie.

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

### 10.3.1 Définitions

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

- **Evènement indésirable**

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

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

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, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

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

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé.

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

- **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

### 10.3.2 Rôles de l'investigateur

Pour tout participant, à partir de la signature du consentement éclairé, les événements indésirables (EI), graves ou non (spontanément rapportés par les participants ou observés par les investigateurs ou consistant en un résultat de laboratoire ou de radiologie anormal etc.) doivent être complétés dans le CRF ou e-CRF.

Si possible, les symptômes et résultats de laboratoires anormaux devront être groupés en un seul syndrome ou diagnostic. L'investigateur devra essayer d'établir un diagnostic de l'évènement basé sur les signes, symptômes et/ou autre information clinique. Alors, seul le diagnostic sera documenté comme EI et les non les symptômes/signes individuels.

L'investigateur doit **évaluer pour chaque évènement indésirable sa gravité** et reporter tous les événements indésirables graves et non graves dans le cahier d'observation électronique (e-CRF).

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

L'investigateur doit **évaluer l'intensité** des événements indésirables de même que **le lien de causalité** des événements indésirables graves avec le(s) médicament(s) expérimental (aux).

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

- Certain,
- Probable/plausible,
- Possible,
- Improbable (non exclu).

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

Tableau : WHO-UMC causality categories (extrait)

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

\*All points should be reasonably complied with

\*\* Or study procedures

### 10.3.2.1 Evènements indésirables graves nécessitant une notification immédiate 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 évènements 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 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 important ou durable,
- 5- évènement qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

### 10.3.2.2 Spécificités du protocole

#### 10.3.2.2.1 *Autres évènements nécessitant une notification immédiate par l'investigateur au promoteur*

- Evènements indésirables jugés comme « médicalement importants », c'est-à-dire pouvant mettre en danger la personne se prêtant à l'essai clinique ou nécessiter une intervention pour prévenir l'une des caractéristiques ou conséquences définissant l'EIG : **aucun**

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

- *Evènements indésirables graves ne nécessitant pas une notification immédiate par l'investigateur au promoteur*

- Décès
- Neutropénie de grade  $\geq 3$  selon l'échelle OMS
- Insuffisance rénale stade KDIGO 3 (cf annexe 2)
- Suspicion de TRALI
- Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire prouvée radiologiquement

Ces évènements indésirables graves sont uniquement recueillis dans le cahier d'observation. Une extraction de ces événements indésirables graves du cahier d'observation sera réalisée à la fin de l'étude.

- *Evolution naturelle et habituelle de la pathologie :*

Les patients admis en réanimation pour un ARDS lié au COVID-19 présentent une défaillance respiratoire majeure hypoxique au premier plan, souvent à l'origine du recours à la ventilation mécanique. Après instauration d'une ventilation mécanique, les patients peuvent présenter une défaillance circulatoire avec nécessité de recourir à un traitement vasopresseur dans plus de 75% des cas, une insuffisance rénale dans environ 25% des cas, une embolie pulmonaire ou d'autres événements thromboemboliques dans plus de 50% des cas.

Les patients peuvent présenter en réanimation une complication augmentant la morbi-mortalité comme une infection nosocomiale (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, infection liée au cathéter), des complications liées aux actes invasifs (pneumothorax...). Après désédation, les patients peuvent présenter un syndrome confusionnel ou une neuromyopathie de réanimation probablement très fréquemment.

La mortalité du SDRA lié au COVID-19 en réanimation est de 50%. Elle est liée à un non contrôle de la défaillance respiratoire entraînant une hypoxie et un arrêt cardiaque, une défaillance circulatoire non contrôlée, aux limitations et arrêt des thérapeutiques ou aux complications de réanimation.

L'objectif principal de la recherche est de mettre en évidence une augmentation du nombre de jours vivant sans ventilation mécanique. Le taux de mortalité lié à la pathologie étudiée [à préciser] est de 50 % à 1 mois (Données de COVID-ICU, M.Schmidt).

Les décès ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur mais à recueillir dans le cahier d'observation car lié à l'évolution naturelle et habituelle de la pathologie.

Une extraction des décès du cahier d'observation sera réalisée après 3 semaines du début de l'étude. L'extraction des décès sera transmise aux membres du Comité de Surveillance Indépendant.

En cas de déséquilibre entre les groupes/taux de mortalité supérieur à la fréquence attendue de 20% ayant un impact sur la sécurité des participants et nécessitant une mesure urgente de sécurité du promoteur, un fait nouveau de sécurité sera transmis à l'ANSM sans délai.

- Evènements indésirables susceptibles d'être liés aux traitements prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche

Ces effets indésirables doivent être notifiés par l'investigateur au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

- Les réactions dites allergiques, rares avec les nouveaux produits et qui s'amendent en règle générale, avec un traitement symptomatique approprié ;
- Une augmentation du risque thrombo-embolique, surveillée par la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire ;
- La survenue d'insuffisance rénale aiguë ; définie par un stade KDIGO 3
- D'autres effets, notamment à type de méningite aseptique, d'anémie hémolytique, leuco-neutropénie, syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI). Pourraient être responsable d'un syndrome confusionnel ou d'une aggravation de l'hypoxie.

#### **10.3.2.3 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 de début de traitement par un médicament expérimental,
- pendant toute la durée de suivi du participant, prévue par la recherche,
- jusqu'à 28 jours après la prise d'IgIV après la fin du traitement par le médicament expérimental du participant.

#### **10.3.2.4 Modalités et délais de notification au promoteur**

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

Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente, ce qui inclut notamment la nature du critère de gravité et le lien de causalité entre l'évènement rapporté et le produit à l'étude /



procédures ajoutées par la recherche (cela implique qu'un suivi par l'investigateur peut continuer après la sortie de l'essai du participant).

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

L'investigateur transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'exams 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 événement 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, **exclusivement** par télécopie au **01 445 65 76 09**.

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 télécopie ;
- 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.

### **Synthèse des responsabilités de l'investigateur en terme de vigilance**

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Non applicable (uniquement dans le cahier d'observation)	Pas de notification immédiate
EIG	Formulaire de déclaration d'EIG	<b>Notification immédiate au promoteur</b>
Fait nouveau	Formulaire de déclaration d'EIG	<b>Notification immédiate au promoteur</b>
Grossesse (même sans événement indésirable associé)	Formulaire de déclaration d'EIG	<b>Notification immédiate au promoteur</b>

Issue de grossesse	Formulaire de suivi de grossesse	<b>Notification immédiate au promoteur</b>
--------------------	----------------------------------	--

### 10.3.3 Rôles du promoteur

Le promoteur évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue, tout au long de la recherche.

#### 10.3.3.1 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 chaque médicament expérimental et avec les autres traitements éventuels,

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

- Le **caractère attendu ou inattendu** des événements indésirables graves.

Tout événement indésirable grave dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit de l'immunoglobuline est considéré comme inattendu.

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

- ❖ Pour les événements indésirables graves susceptibles d'être liés au(x) médicament(s) expérimental(aux) :
  - il convient de se référer au RCP de la spécialité **CLAIRYG** inséré en annexe 8.
- ❖ Les événements indésirables graves susceptibles d'être liés aux actes, procédures ou examens spécifiques de la recherche sont :
- ❖ 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) et du comité de protection des personnes (CPP) concerné :

- 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 dès que possible et au plus tard dans les 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, maximum à compter de la déclaration initiale par le promoteur pour le premier rapport de suivi.

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

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

Cas particulier des recherches en double insu :

Après levée de l'insu par le promoteur, si le produit administré est le produit expérimenté : le cas relié et inattendu sera donc déclaré immédiatement comme SUSAR selon les délais réglementaires mentionnés ci-dessus). Si le produit administré est le placebo, tout évènement inattendu pouvant lui être relié (allergie aux excipients etc.).

#### **10.3.3.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité**

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

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

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

Les mesures urgentes de sécurité doivent suivies d'une demande de modification substantielle à soumettre pour autorisation à l'ANSM au plus tard dans les 15 jours suivants.

#### **10.3.3.3 Rapport annuel de sécurité**

Le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche un rapport annuel de sécurité (Development Safety Update Report - DSUR) comprenant notamment : la liste de tous les EIG, la liste de toutes les suspicions d'effet indésirable grave et une analyse de ces informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

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

#### **10.3.4 Comité de Surveillance Indépendant**

La mise en place d'un comité de surveillance indépendant n'est pas prévu dans l'essai.

### **11. GESTION DES DONNEES**

#### **Modalités de recueil des données**

Les données de l'essai seront recueillies dans le CRF électronique prévu dans le cadre de l'essai au fur à mesure des inclusions et des visites de suivi des patients par l'investigateur, ou ses collaborateurs.

#### **11.1 Identification des données recueillies directement dans l'eCRF qui seront considérées comme données-source**

Aucun.

#### **11.2 Droit d'accès aux données et documents source**

##### **11.2.1 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,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit 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).

##### **11.2.2 Documents source**

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

### **11.2.3 Confidentialité des données**

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

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

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

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

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

## **11.3 Traitement des données et conservation des documents et des données**

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

Les données recueillies dans l'essai seront analysées par la biostatisticienne de la DRCI du GHU.

### **11.3.2 Saisie des données**

La saisie des données sera réalisée par l'investigateur et ses collaborateurs dans l'eCRF.

### **11.3.3 Traitements des données (CNIL) en France**

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales » (MR-001). Le GHU Paris, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

### **11.3.4 Traitements des données (CNIL) hors du territoire français**

- Les données recueillies dans l'essai ne seront pas envoyées dans l'union européenne ou dans un pays « adéquat ».

### **11.3.5 Archivage**

Les documents spécifiques d'une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

*D20-P013 - « ICAR » V 1.1 du 09/04/2020*

- Une enveloppe scellée contenant les exemplaires originaux de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche pour l'investigateur ;
- 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 pour le promoteur ;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant :
  - 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

#### 11.4 Propriété des données

Le promoteur 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 Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires et résultat

Nous émettons l'hypothèse que le nombre de jour sans VM est de 10 jours dans le groupe placebo et de 15 dans le groupe expérimental avec un écart type de 6 jours, et en considérant une mortalité de 50% et 40% dans les groupes placebo et expérimental respectivement. Le nombre de jours sans ventilation mécanique dans le groupe placebo est de  $(50\% \times 10 J) + (50\% \times 0 J)$  soit 5 J en moyenne, et en suivant le même calcul de  $(60\% \times 15 J) + (40\% \times 0 J)$  soit 9 J.

Par conséquent, on suppose une valeur moyenne de 5 jours sans ventilation dans le groupe placebo contre 9 dans le groupe expérimental et on estime que l'écart-type de 6 jours reste stable.

Donnée l'incertitude concernant l'hypothèse de la normalité des distributions, le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Witney (test-U) a été utilisé pour l'estimation de la taille de l'échantillon. En considérant un risque alpha de 5% bilatéral et une puissance de 90% et une taille de l'effet (effect size) de 0,6, le nombre de sujet à inclure est de 138 patients, soit 69 dans chaque bras (Table 12.1)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> L'estimation a été faite à l'aide du programme G\*Power Ver. 3.1.9.4. (Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods, 39, 175-191)

**Table 12.1**

**Tests - Means:** Wilcoxon-Mann-Whitney test (two groups)

**Options:** A.R.E. method

**Analysis:** A priori: Compute required sample size

**Input:** Tail(s) = Two

Parent distribution = min ARE

Effect size d = 0.6

$\alpha$  err prob = 0.05

Power (1- $\beta$  err prob) = 0.90

Allocation ratio N2/N1 = 1

**Output:** Noncentrality parameter  $\delta$  = 3.28

Critical t = 1.980

Df = 117.232

Sample size group 1 = 69

Sample size group 2 = 69

Total sample size = 138

Actual power = 0.90

Une réduction de 4 jours de la durée de VM nous semble un objectif clinique raisonnable et convaincant. L'effectif de 138 patients est atteignable puisque les dix centres participants sont en capacité d'accueillir plus de 40 patients en SDRA sur une période d'un mois.

## 12.2 Populations pour les analyses

Aux fins de l'analyse, les populations suivantes sont définies :

Population	Description
<b>Enrôlée</b>	Tous les participants qui signent l'ICF et sont enregistrés
<b>Évaluable</b>	Tous les sujets enrôlés qui ont signé la consentement et ont été randomisés (ITT, Intention To Treat)
<b>Sécurité</b>	Tous les sujets ayant reçu au moins une dose des traitements (IgIV ou Placebo)

## 12.3 Analyses statistiques

Le plan d'analyse statistique sera élaboré et finalisé avant le verrouillage de la base de données et décrira les populations participantes à inclure dans les analyses, ainsi que les procédures de comptabilisation les données manquantes, inutilisées et *spurious*. Cette section est un résumé des analyses statistiques prévues des objectifs primaires et secondaires.

Les analyses primaires et secondaires seront stratifiées par catégories d'âge, par sexe et éventuellement par d'autres facteurs cliniquement relevant (comorbidités, tabagisme, etc.).

### **12.3.1 Analyse des caractéristiques démographiques et de base**

Les caractéristiques démographiques et les paramètres relevés au enrôlement seront résumées à l'aide des méthodes de la statistique descriptive. Les résumés démographiques incluront le sexe, la race/ethnicité et l'âge. Pour les caractéristiques démographiques et de base catégorielles, un test Cochran-Mantel-Haenszel sera utilisé pour comparer les groupes de traitement. Pour les caractéristiques démographiques continues et les caractéristiques de base, un test de Wilcoxon sera utilisé pour comparer les groupes de traitement.

### **12.3.2 Analyse de l'efficacité**

Le nombre de jour sans ventilation mécanique sera présenté sous la forme de moyenne avec écart-type. Les groupes seront analysés en intention de traiter et la différence entre les deux groupes sera analysée par un test non paramétrique de comparaison des moyennes, stratifié pour le critère de jugement principal. L'estimation ponctuelle de la différence entre les traitements et l'intervalle de confiance à 95 % associé seront fournis.

Un modèle de régression pour données censurées (Cox model) explorera les facteurs pronostiques. Les critères d'efficacité des IgIV, immunologiques et liés à la pathologie seront comparés également en fonction de leur distribution et analysés selon des tests de Student, de Mann-Whitney ou de Fisher.

Les autres variables seront présentées sous la forme de moyennes et d'écart type ou de médianes et d'écarts interquartile en fonction de leur distribution et analysés selon des tests de Student, de Mann-Whitney ou de Fisher.

Les paramètres qui sont mesurés sur une échelle temporelle, depuis la randomisation ou le début de l'administration, seront comparés entre les groupes de traitement à l'aide du test Log-Rank.

La même méthodologie statistique multidimensionnelle sera utilisée pour l'analyse de éventuels sous-groupes de patients.

Le choix des tests statistiques et des modèles multivariés (paramétriques ou non paramétriques) se déroulera pour chaque variable ex-post sur la base des caractéristiques observées (normalité des distributions et des résidus, colinéarité, etc.).

Les analyses statistiques relatives à l'objectif principal seront réalisées en intention de traiter (ITT). Des analyses secondaires sur la population per protocol pourront également être réalisées.

Tous les tests seront bilatéraux avec un seuil de significativité de 5%.

Le logiciel utilisé sera SPSS v26.

### **12.3.3 Analyse de la sécurité**

Pour chaque patient et pour chaque type de toxicité décrit selon le CTCAE, la catégorie la plus défavorable relevée au cours du traitement sera utilisée pour l'analyse descriptive.

Ces données seront décrites à l'aide de listes et de tableaux.



#### **12.4 Préciser si des sujets sortis prématurément seront remplacés et dans quelle proportion.**

Pas de remplacement des sujets. Pas de sortie prématurée ou de perdu de vue prévisible.

#### **12.5 Critères statistiques d'arrêt de la recherche**

Aucun, pas d'analyse intermédiaire.

#### **12.6 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides**

Compte tenu du contexte de réanimation, il n'est pas attendu de données manquantes sur le critère de jugement (DC ou durée de ventilation), même en cas de transfert hors-service pour "désengorgement", ces transferts se faisant de réanimation à réanimation et étant tracés. Les données manquantes sur des facteurs de confusion importants seront valorisées à l'aide d'une méthode d'imputation multiple par équations chaînées (MICE) dans le cadre d'une analyse de robustesse.

#### **12.7 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.**

Toute modification de l'analyse prévue en réponse à des modifications du protocole ou des changements dans le processus d'étude sera définie avant le gel de la base de données et documentée dans un amendement au protocole. Toute analyse non planifiée sera considérée comme une analyse post-hoc dans le rapport scientifique.

#### **12.8 Choix des populations**

Cette population est représentative de la population générale et l'obtention de résultats positifs dans le cadre de l'ARDS lié au COVID pourrait être rapidement extrapolable à l'ensemble de la population. Un résultat positif sera rapidement diffusé.

### **13. CONROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE**

Chaque projet de recherche impliquant la personne humaine pris en charge par le CHSA 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.

### 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 massive et urgente comme le demande la réponse à la crise sanitaire du COVID-19.

#### 13.1.2 Etendue du monitoring des centres

Dans le cas de cette recherche de phase III, 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 élevé à mettre en place sur la recherche.

### 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 seront revus :

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

### **13.3 Cahier d'observation**

#### CRF électronique :

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

### **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 daté et signé, comportant son numéro RPPS.

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 qui sera remis au représentant du promoteur.

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

### **13.7 Engagement de responsabilité du pharmacien**

Les pharmaciens des différents centres recruteurs signeront chacun un engagement de responsabilité dans le cadre de l'essai. Ils auront la responsabilité des tous leurs collaborateurs qui interviendront dans la préparation des UTs et de leur dispensation.

## **14. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

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

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

Un premier consentement destiné au patient pourra être demandé, dans l'éventualité où celui-ci pourrait exprimer de façon éclairée, cas peu probable compte tenu de la gravité du COVID-19 et de la situation d'urgence.

Le second permet, en cas d'impossibilité pour la personne sollicitée de consentir par écrit, le recueil du consentement par ordre de priorité par la personne de confiance, un membre de la famille ou à défaut par un proche. Ceux-ci doivent être totalement indépendants de l'investigateur et du promoteur.

Le troisième permet le recueil du consentement du patient, dès que son état le permet, pour la poursuite de la recherche.

Cependant si aucun consentement n'a pu être obtenu à l'inclusion du patient, dans ce contexte particulier d'urgence médicale la loi autorise d'inclure le patient sans son consentement ou celui d'une personne de confiance ou d'un membre de sa famille (en cas d'absence de ces derniers). En effet les patients en SDRA lié au COVID-19 sont dans l'incapacité de recevoir une information et de donner un consentement écrit lors de phase initiale. Ils sont parfois urgemment ventilés de manière invasive et sédatisés pour traiter une détresse vitale. Il est probable que la plupart des sujets ne seront pas en état de donner leur consentement au moment de l'inclusion. La possibilité d'un consentement d'urgence est donc prévue. Le patient est informé dès que possible et son consentement est demandé pour la poursuite de la recherche et l'utilisation des données (loi 2004-806 du 09 août 2004, Art L1122-1-2 et Art L 1111-6.)

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

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 l'exemplaire original du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

Un exemplaire de ce document est remis à la personne participant à la recherche. L'investigateur devra conserver l'exemplaire original dans ses archives pendant un minimum de 15 ans. Le troisième exemplaire est archivé par le promoteur.

#### **14.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche, le cas échéant**

A la fin de la participation du sujet, une période d'exclusion est définie dans le cadre de cette recherche. Elle est de 28 jours.

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

#### **14.3 Indemnisation des sujets**

Aucune indemnisation des sujets n'est prévue.

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

Les patients inclus dans l'essai ne seront pas inscrits au fichier national des personnes se prêtant à la recherche impliquant la personne humaine.

#### **14.5 Obligations légales**

##### **14.5.1 Rôle du promoteur**

Le GHU Paris 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. Le GHU 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 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP**

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

##### **14.7 Demande d'autorisation à l'ANSM**

Le GHU Paris en tant que promoteur obtient pour la recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain, préalablement à sa mise en œuvre l'autorisation de l'ANSM, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

##### **14.8 Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001**

Le GHU Paris, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

##### **14.9 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.

#### **14.10 Rapport final de la recherche**

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

### **15. FINANCEMENT ET ASSURANCE**

#### **15.1 Source de financement**

GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences

#### **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.

Le GHU Paris – Psychiatrie et Neurosciences a pris une assurance auprès de la compagnie SHAM, 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**

Le GHU Paris *devra obligatoirement être mentionnée dans les affiliations du ou des auteurs des publications qui résulteront de cette recherche et mentionner le promoteur Le GHU Paris (DRCI).*

### **16.1 Mention de l'affiliation du GHU Paris pour les projets promus ou gérés par le GHU Paris**

*L'institution GHU Paris doit apparaître sous le sigle « GHU Paris » en premier dans l'adresse.*

### **16.2 Mention du gestionnaire GHU (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit**

- "The sponsor was GHU Paris – Psychiatrie et Neurosciences.

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



## 17. BIBLIOGRAPHIE

1. Infection au nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France et Monde [Internet]. [cited 2020 Mar 29] Available from: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395:497–506
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [Internet]. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 0[cited 2020 Mar 29] Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/abstract)
4. Chaigne B, Mouthon L: Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfus Apher Sci* 2017; 56:45–49
5. Kaufman GN, Massoud AH, Dembele M, et al.: Induction of Regulatory T Cells by Intravenous Immunoglobulin: A Bridge between Adaptive and Innate Immunity [Internet]. *Front Immunol* 2015; 6[cited 2020 Mar 29] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566032/>
6. Arish N, Eldor R, Fellig Y, et al.: Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax* 2006; 61:1096–1097
7. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004000
8. Kawachi S, Bich PTT, Thanh NL, et al.: Severe acute respiratory distress syndrome induced by influenza compared with other viral infections and effects of intravenous immunoglobulin infusion therapy in Vietnamese children. *ADC Letter for Infectious Disease Control* 2017; 3:30–35
9. Cao W, Liu X, Bai T, et al.: High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019 [Internet]. *Open Forum*

*Infect Dis* [cited 2020 Mar 29] Available from: <https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofaa102/5810740>

10. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK: Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol* 2003; 50:172–175
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395:1054–1062
12. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al.: Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014; 312:90–92
13. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, et al.: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001090
14. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al.: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
15. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al.: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
16. Lindquist L, Lundbergh P, Maasing R: Pepsin-treated human gamma globulin in bacterial infections. A randomized study in patients with septicaemia and pneumonia. *Vox Sang* 1981; 40:329–337
17. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, et al.: Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991; 19:1104–1113
18. Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, et al.: High-Dose Intravenous IgG for Treatment of Severe Surgical Infections. *DSU* 1996; 13:430–434
19. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al.: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
20. Hu H, Ma F, Wei X, et al.: Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020;
21. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al.: Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581
22. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, et al.: Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:772–783

## LISTE DES ADDENDA

Ajouter le RCP ou la Brochure Investigateur

Le RCP du médicament utilisé est issu du site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

### Questionnaire ou échelle

#### Annexe 1 Définition de Berlin du SDRA

<b>Criterion</b>	<b>Mild</b>	<b>Moderate</b>	<b>Severe</b>
Timing	Acute onset within one week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms		
Hypoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ )	201-300 with PEEP/CPAP $\geq 5$	101-200 with PEEP $\geq 5$	$\leq 100$ with PEEP $\geq 5$
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload		
Chest imaging	Bilateral opacities	Bilateral opacities	Bilateral opacities

$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  - relationship between oxygen partial pressure and fraction of inspired oxygen; PEEP - positive end-expiratory pressure; CPAP - continuous positive airway pressure.

## Annexe 2 Classification de KDIGO de l'insuffisance rénale

<b>Stade</b>	<b>Créatinine</b>	<b>Diurèse</b>
<b>1</b>	1.5-1.9 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	< 0.5 ml/kg/h pour 6-12h
<b>2</b>	2.0-2.9 x la <u>baseline</u>	< 0.5 ml/kg/h pour $\geq 12\text{h}$
<b>3</b>	3.0 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ou Début de l'épuration extra-rénale ou Chez patient < 18 ans, diminution du DFGe < 35 ml/ min/1.73 m <sup>2</sup>	< 0.3 ml/kg/h pour $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$

## Annexe 3 Medical Research Consil Sum score

Muscle group evaluated

- Wrist extension
- Elbow flexion
- Shoulder abduction
- Dorsiflexion foot
- Knee extension
- Hip flexion

Appointed score

- 0, no visible/palpable contraction
- 1, visible/palpable contraction without movement of the limb
- 2, movement of the limb, but not against gravity
- 3, movement against gravity
- 4, movement against gravity and some resistance
- 5, normal

Chaque groupe musculaire se voit attribuer un nombre de point égal au testing musculaire. Le MRC sum score est calculée. Par l'addition de chaque groupe musculaire de chaque coté.

**Annexe 4. Score de GOLD de sévérité de la bronchopneumopathie chronique obstructive.**

Stade selon la limitation du débit expiratoire		Groupe selon les symptômes et les exacerbations		
	VEMS (% du prédit)	<b>Exacerbations</b> ≥ 2/an ou 1 hospitalisation 0-1/an Pas d'hospitalisation		
Stade 1	≥ 80 %		C	D
Stade 2	50-79 %		A	B
Stade 3	30-49 %		<b>Symptômes</b> Score dyspnée 0-1 (NYHA ou mMRC) Score CAT < 10	
Stade 4	< 30 %		Score dyspnée ≥ 2 (NYHA ou mMRC) Score CAT ≥ 10	

NYHA : new york heart association ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde

## Annexe 5 Classification de la dyspnée de la New York Heart Association

### [ New York Heart Association ]

- NYHA stade 1
  - Pas d'intolérance à l'effort
- NYHA stade 2
  - Discrète intolérance à l'effort. Asymptomatique au repos, fatigue palpitation ou dyspnée à l'effort
- NYHA stade 3
  - Intolérance marquée à l'effort. Asymptomatique au repos, fatigue palpitation ou dyspnée au moindre effort
- NYHA stade 4
  - Symptômes au repos, aggravés à l'effort

**Annexe 6 : Score de Child-Pugh**

	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Ascite</b>	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
<b>Bilirubine (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35-50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>TP</b>	> 50%	40-50%	< 40%
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:  
**Child-Pugh A** (5-6 points): survie à 1 an de 100%  
**Child-Pugh B** (7-9 points): survie à 1 an de 80%  
**Child-Pugh C** (10-15 points): survie à 1 an de 45%

INR : international normalized ratio, TP : taux de prothrombine

**Annexe 7 : Score de Comorbidité de Charlson**

Condition	Assigned weight
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Liver disease, mild	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Renal disease, moderate or severe	2
Diabetes with end organ damage	2
Any malignancy	2
Leukemia	2
Malignant lymphoma	2
Liver disease, moderate or severe	3
Metastatic solid malignancy	6
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	6



**Annexe  
8:  
tableau  
de calcul  
du score  
de IGS II  
(indice  
de  
gravité**

Entrée	Chir urgente :8 pts		Médecine : 6 pts		Chir programmée	
Age (ans)	<40 :0 pt	40 – 59 :7 pts	60 – 69 : 12 pts	70 – 74 : 15 pts	75 – 79 : 16 pts	>80 :18 pts
Température (°c)	<39 :0 pt				>39 : 3 pts	
Urée ( mmol/L)	<10 :0 pt	10 – 29,9 :6pts	>30 : 10 pts			
Na (mEq/L)	125 _ 144 : 0 pt	>145 : 1 pt	<125 :5 pts			
Maladie chronique	Aucune :0 pt	Cancer métastasé :9	Mal hémato :10	SIDA : 17 pts		
PaS (mmHg)	<70 : 13 pts	70 – 99 : 5 pts	100 – 199 : 0 pt	>200 : 2 pts		
SB / mm <sup>3</sup>	<1000 :12 pts	1000 – 19000 :0 pt	>20000 : 3 pts			
Bicar (mEq/L)	>20 :0 pt	15 – 19 :3 pts	<15 :6 pts			
Glasgow	<6 :26 pts	6 – 8 :13 pts	9 – 10 : 7 pts	11 – 13 : 5 pts	14 – 15 : 0 pt	
FC / mm	<40 : 11 pts	40 – 69 :2 pts	70 – 119 :0	120 – 159 : 4 pts	>160 : 7 pts	
Diurèse (L/24h)	<0,5 :11 pts	0,5 – 0,99 : 4 pts	>1 :0 pt			
K+ (mEq/l)	<3 :3 pts	3 – 4,9 :0 pt	>5 :3 pts			
	<68,4 : 0 pts	68,4 – 102,6 : 4 pts	>102,6 : 9 pts			

simplifié)

**Annexe 9: Score des défaillances viscérales SOFA3**

<b>SOFA SCORE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<u>Respiration</u> <i>PaO<sub>2</sub> :FiO<sub>2</sub></i>	<400	<300	<200*	<100*
<u>Coagulation</u> <i>Plaquettes x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></i>	<150	<100	<50	<20
<u>Foie</u> <i>Bilirubine, mg/dl (μmol/l)</i>	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (>204)
<u>Cardiovasculaire</u> <i>Hypotension</i>	MAP<70 mm Hg	Dopamine ≤5 γ/kg/min ou Dobutamine	Dopamine >5 γ/kg/min ou adrénaline ou noradrénaline ≤0.1 γ/kg/min	Dopamine >15 γ/kg/min ou adrénaline ou noradrénaline >0.1 γ/kg/min
<u>Neurologique</u> <i>Glasgow</i>	13-14	10-12	6-9	>6
<u>Rénal</u> <i>Créatinine, mg/dl (μmol/l) ou diurèse</i>	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) or < 500 ml/jour	>5.0 (>440) or <200 ml/jour

\* avec assistance respiratoire

**Annexe 10 : Echelle de vigilance-agitation de Richmond RASS<sup>32</sup>**

<b>+ 4</b>	<i>Combatif</i>	Combatif, violent, présente un danger immédiat pour le personnel
<b>+ 3</b>	<i>Très agité</i>	Tire ou enlève le(s) tube(s) ou cathéter(s), agressif
<b>+ 2</b>	<i>Agité</i>	Mouvements non adaptés fréquents, combat le ventilateur
<b>+ 1</b>	<i>Nerveux</i>	Anxieux, craintif, mais ses mouvements ne sont pas agressifs ni énergiques
<b>0</b>	<i>Eveillé et calme</i>	
<b>- 1</b>	<i>Somnolent</i>	Pas totalement éveillé, mais maintient son éveil à la voix (ouverture des yeux et contact supérieur à 10 s)
<b>- 2</b>	<i>Sédation légère</i>	S'éveille brièvement à la voix (ouverture des yeux et contact inférieur à 10 s)
<b>- 3</b>	<i>Sédation modérée</i>	Mouvements ou ouvertures des yeux à la voix mais sans contact du regard
<b>- 4</b>	<i>Sédation profonde</i>	Pas de réponse à la voix, mouvements ou ouverture des yeux à la stimulation physique
<b>- 5</b>	<i>Non stimuable</i>	Aucune réponse à la voix ou à la stimulation physique

Le RASS est un outil consensuel qui a montré une très bonne reproductibilité inter-opérateur, supérieure au score de Glasgow (weighed K r= 0,091 p<0,001), une corrélation avec le niveau de conscience, le score de Glasgow, et le niveau d'activité électroencéphalographique (r = 0.64, P<.001).

## Annexe 11 : Sedation assessment scale

<b>Score</b>	<b>Clinical state or response to stimulation</b>
1	Patient anxious and/or agitated and/or restless
2	Spontaneous eye openings
3	No spontaneous eye opening, response to vocal stimulus
4	No response to vocal stimulus, response to loud stimulus
5	No response to loud stimulus, response to tetanic (50 Hz, 40 mA, 0.25 s pulses, duration 4 s) stimulus
6	No response to tetanic stimulus

## Annexe 12 Score de Ramsay

**Score de Ramsay (selon Ramsay *et al.* 1974)**

- 1** : Malade anxieux, agité
- 2** : Malade coopérant, orienté et calme
- 3** : Malade répondant aux ordres
- 4** : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
- 5** : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
- 6** : Pas de réponse aux stimulations nociceptives

**Annexe 13 : Stade de la lymphogranulopénie selon la classification de l'OMS**

<b>Toxicité</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Hémoglobine</b>	> 11 g/dL	9,5 – 10,5	8 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
<b>Leucocytes</b>	> 4 G/L	3 – 3,9	2 – 2,9	1 – 1,9	< 1
<b>PNN</b>	> 2 G/L	1,5 – 1,9	1 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
<b>Plaquettes</b>	> 100 G/L	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
<b>Hémorragie</b>	absence	pétéchies	modérée	moyenne	Très importante