

PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Cohorte amiénoise clinique et biologique des patients de réanimation d'infection à coronaravirus (SARS-cov2)

Etude monocentrique

Acronyme de l'étude : CovidAmiens2020

Numéro d'enregistrement : PI2020_843_0026

Version de l'étude : n°2 du 20/03/2020

Gestionnaire de l'étude :

*Direction de la Recherche
Clinique et de l'Innovation
CHU Amiens-Picardie
80054 Amiens cedex 1*

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

*Direction de la Recherche
Clinique et de l'Innovation
CHU Amiens-Picardie
80054 Amiens cedex 1
Tel : 03.22.08.83.71 Fax : 03.22.08.96.45*

Investigateur principal :

*Docteur: Abou Araba Osama
Service d'Anesthésie – Réanimation
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens
Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex
Tél : 03 22 08 78 36 / Fax : 0322455340
abouarab.osama@chu-amiens.fr*

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

Version	Date	Raison de la mise à jour
1	19/03/2020	Version initiale trame HLJ
2	20/03/2020	Corrections mineures

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

Acronyme du protocole : CovidAmiens2020

Version du protocole : n°2 du 20/03/2020

Numéro d'enregistrement : PI2020_843_0026

Le protocole de recherche du projet susmentionné a été lu et approuvé dans sa version n°2 du 20/03/2020 à la date indiquée ci-dessous. L'investigateur principal s'engage à le mener conformément au contenu dudit protocole (incluant ses annexes) et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

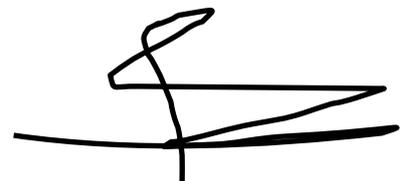
Investigateur principal

*Docteur: Abou Araba Osama
Service d'Anesthésie – Réanimation
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens
Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex
Tél : 03 22 08 78 36 / Fax : 0322455340
abouarab.osama@chu-amiens.fr*

A Amiens, le : 20/03/2020

Dr ABOU ARAB Osama

Signature :



SOMMAIRE

1. RESUME DE LA RECHERCHE	6
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	8
2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	8
2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE	10
2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	10
2.4. RETOMBEES ATTENDUES	11
3. OBJECTIFS	11
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL	11
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	11
4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	11
4.1. CRITERES D'INCLUSION	11
4.2. CRITERES DE NON INCLUSION	12
4.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT	12
5. TRAITEMENT(S) / STRATEGIE(S) / PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE	12
6. CRITERES D'EVALUATION	14
6.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	14
6.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	14
7. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	14
8. ASPECTS STATISTIQUES	14
8.1. CALCUL DE L'EFFECTIF DE L'ETUDE	14
8.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	14
9. DROITS D'ACCES AUX DONNEES, CONFIDENTIALITE, DESCRIPTION DES DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	15
9.1. ACCES AUX DONNEES	15
9.2. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	15
9.3. DESCRIPTION DETAILLEE DES DONNEES RECUEILLIES	16
9.4. DONNEES SOURCES	17
10. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	17
10.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	17
10.2. SUIVI DE LA RECHERCHE	18
10.3. AUDIT ET INSPECTION	18
11. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	19
11.1. PRINCIPES GENERAUX	19
11.2. PROTECTION DES PERSONNES	19
11.3. AMENDEMENT AU PROTOCOLE	20
12. TRAITEMENT, CONSERVATION ET ARCHIVAGE DES DOCUMENTS ET DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	21
12.1. JUSTIFICATION DU RECUEIL DES DONNEES	21
12.2. CIRCUIT ET SECURITE DES DONNEES	21
12.3. MODALITES DE TRAITEMENT, VERIFICATION ET VALIDATION DES DONNEES	22
12.4. CONSERVATION DES DONNEES	22
12.5. ARCHIVAGE DES DONNEES	22
13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	22
13.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	22
13.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS	23
13.3. CESSION DES DONNEES	23
14. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23
15. ANNEXES	25

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATION	DEFINITION DU TERME

1. RESUME DE LA RECHERCHE

RESPONSABLE DE TRAITEMENT	CHU Amiens-Picardie
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Docteur Abou Arab Ossama Service d'Anesthésie – Réanimation Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex Tél : 03 22 08 78 36 / Fax : 03 22 45 53 40 abouarab.osama@chu-amiens.fr
TITRE	Cohorte amiénoise clinique et biologique des patients de réanimation d'infection à coronavirus (SARS-cov2) CovidAmiens2020
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Depuis le 31 Décembre 2019, date de l'identification des premiers clusters en Chine, une nouvelle zoonose se propage pour devenir progressivement pandémique (1). Cette dernière implique un nouveau coronavirus (SARS-CoV2) dont le réservoir animal semble être une chauve-souris (2). Ce nouveau virus est associé à une mortalité de 2% (https://www.ecdc.europa.eu/en) probablement surestimée compte-tenu des incertitudes concernant le dénominateur (3). Au sein des patients identifiés, 15% des cas confirmés développeront des formes sévères et la mortalité en réanimation de 60-70% [4, 5]. Le R0 (Indice de reproduction) semble être de 2.7 (95% CI, 2.5 to 2.9) (3) (4). Il est à noter que les formes pédiatriques sont rares et que la mortalité touche préférentiellement les patients âgés (5) (6) (5). En date du 05/03/2020, alors que la transmission semble se tarir en Chine, épice de l'épidémie initiale, cependant les cas se multiplient dans le monde. De multiples clusters de transmission ont été identifiés en France avec 1209 cas confirmés et 19 morts (https://www.ecdc.europa.eu/en)
OBJECTIFS	L'objectif principal consiste à établir des données épidémiologiques des cas les plus graves (séjours en réanimation) : mortalité, morbidité et facteurs pronostiques, et de décrire leurs complications. L'objectif secondaire est d'obtenir dans cette population des données transcriptomiques, protéomiques et pharmacologiques à partir d'échantillons biologiques.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Cohorte prospective observationnelle monocentrique au CHU d'Amiens
CRITERES D'INCLUSION	Tout patient admis en réanimation ou soins continus avec une infection confirmée à Coronavirus (SARS-Cov 2) sur un échantillon pharyngé ou prélèvement profond ET ne s'étant pas opposé à la réutilisation de ses données (ou à défaut, la personne de confiance si celui-ci n'est pas en mesure d'être informé au vu de son état de santé).

CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Patient mineur</p> <p>Patient s'opposant (ou à défaut, sa personne de confiance, si l'état du patient ne lui permet pas d'être informé) à ce que ses données soient réutilisées</p> <p>Patient sous tutelle ou curatelle</p>
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Le soin des patients inclus sera conforme à une prise en charge en soins courants et conformément aux recommandations établies très récemment sur la prise en charge des infections graves à SARS-cov2.</p> <p>Pour le protocole, des analyses de virologie et de biochimie seront réalisées sur des restants de tubes de sang et de LBA, lesquels tubes sont prélevés dans le cadre de la prise en charge nécessaire et habituelles du patient. Ces fonds de tubes seraient jetés dans la pratique courante. Il n'y a donc aucun prélèvement supplémentaire pour le patient.</p>
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Principal : Recueil des paramètres démographiques, des données de l'anamnèse de l'infection, du mode de diagnostic, des données de soins de réa et de la morbi-mortalité durant le séjour en réanimation ou en soins continus.</p> <p>Secondaires : Recueil des paramètres biologiques transcriptomiques, parasitologiques, bactériologiques, biochimiques, cellulaires et pharmacocinétiques.</p>
EFFECTIF DE L'ETUDE	L'effectif ne peut être connu à l'avance dans le contexte évoqué et ne nécessite pas de calcul car quoiqu'il en soit la finalité de l'étude impose d'inclure le maximum de patients éligibles, ceci durant la totalité de la période épidémique
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Un seul centre est prévu : le CHU Amiens-Picardie
CALENDRIER	<p>Début de l'étude : fin mars 2020</p> <p>Durée prévue pour l'ensemble de l'étude : 1 an</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	La partie descriptive fera appel aux méthodes classiques en fonction de la nature des variables (moyenne, écarts-type, médiane, étendues pour les variables quantitatives ; fréquence et pourcentages pour les variables qualitatives). Une analyse analytique sera ensuite réalisée en utilisant des modèles de régression afin de définir les facteurs pronostiques de morbidité et de mortalité (régression multimodale, modèle de Cox, courbe de survie de Kaplan-Meier).
RETOMBÉES ATTENDUES	Les retombées attendues concernant les analyses de transcriptome et de protéomes permettant une analyse d'une quantité très variable d'ARN et de protéines alvéolaires. Associée à la cohorte clinique cette approche va nous permettre d'identifier des expressions d'ARN ou de protéines selon certaines formes cliniques. Les perspectives sont thérapeutiques comme énoncé précédemment sur le même principe que l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion bien que le niveau de preuve soit encore faible.

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Depuis le 31 Décembre 2019, date de l'identification des premiers clusters en Chine, une nouvelle zoonose se propage pour devenir progressivement pandémique (1).

Cette dernière implique un nouveau coronavirus (SARS-CoV2) dont le réservoir animal semble être une chauve-souris (2).

Ce nouveau virus est associé à une mortalité de 2% (<https://www.ecdc.europa.eu/en>) probablement surestimée compte-tenu des incertitudes concernant le dénominateur (3). Au sein des patients identifiés, 15% des cas confirmés développeront des formes sévères et la mortalité en réanimation de 60-70% [4, 5]. Le R0 (Indice de reproduction) semble être de 2.7 (95% CI, 2.5 to 2.9) (3) (4).

Il est à noter que les formes pédiatriques sont rares et que la mortalité touche préférentiellement les patients âgés (5) (6) (5).

En date du 05/03/2020, alors que la transmission semble se tarir en Chine, épice de l'épidémie initiale, cependant les cas se multiplient dans le monde. De multiples clusters de transmission ont été identifiés en France avec 1209 cas confirmés et 19 morts (<https://www.ecdc.europa.eu/en>)

Notre étude permettra le recueil des données cliniques précises afin d'établir des données d'épidémiologies des cas les plus graves (séjour en réanimation) et de décrire les complications (7).

En parallèle de la constitution d'une cohorte clinique, nous souhaitons recueillir des liquides de patient (sang, lavage broncho alvéolaire) à chaque prélèvement dans le cadre des soins associées afin d'effectuer des analyses transcriptomiques et protéomiques de ces liquides. L'analyse transcriptomique est l'analyse d'expressions d'ARN tandis que l'analyse protéomique est l'expression des protéines d'une cellule. Dans le cadre de maladies respiratoires et de contexte épidémique comme le SARS-Cov2, ces approches permettent une analyse en très grande quantité d'expression génétique et protéique différentes.

En effet, une analyse clinique de cohorte seule ne permet qu'une description épidémiologique et pronostique. Une approche intégrative a été suggérée pour comprendre le syndrome de détresse respiratoire aiguë, complication fréquente des maladies virales dont le SARS-Cov2. Dans une revue du Lancet Respiratory Journal sur l'approche intégrative, les analyses de transcriptomes et de protéomes ouvrent des perspectives thérapeutiques en identifiant des thérapies spécifiques moléculaires (Figure 1) (8).

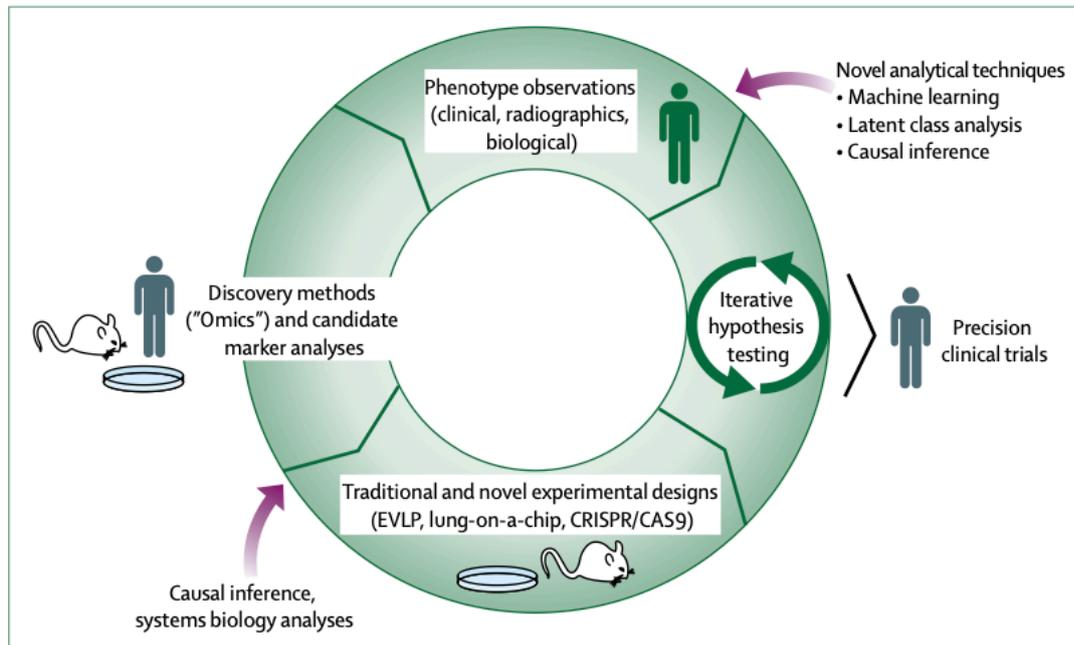


Figure 1 Approche intégrative par les « omiques » (transcriptome et protéome) permettant de détecter les mécanismes génétiques et protéiques couplé à une approche clinique puis une approche expérimentale pour confirmer les hypothèses (8).

Cette approche a permis de comprendre que le SARS-Cov 2 et l'enzyme de conversion exprimée (ACE 2) dans les alvéoles respiratoires ont une action synergique permettant la réplication virale et la pénétration du virus dans les alvéoles (Figure 2) (9).

La thérapeutique qui en découle est le maintien des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour diminuer la réplication virale. Dans ce sens la société française de cardiologie a émis une communication pour maintenir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour baisser la concentration alvéolaire de cette enzyme (<https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>).

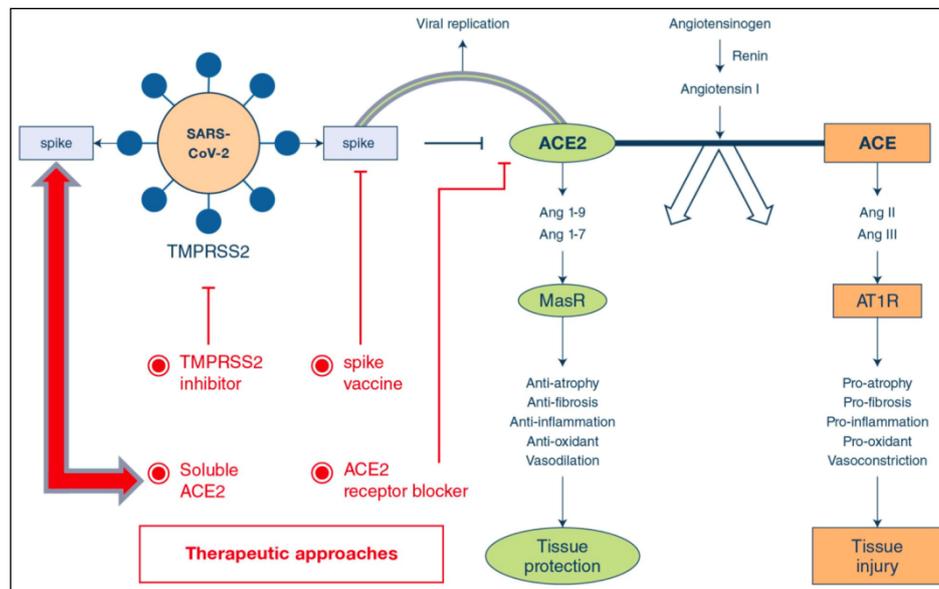


Figure 2 Action synergique de l'enzyme de conversion (ACE 2) dans la réplication du virus SARS-Cov2 (9). L'approche thérapeutique est de maintenir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ACE 2 receptor blocker).

La dernière procédure est une procédure de pharmacologie. Les recommandations émises par la société française de réanimation médicale et d'anesthésie-réanimation (SFAR-SRLF) ont proposé retenu l'indication du lopinavir/ritonavir 400 mgx2 /j (Kaletra) pour une durée de 5 à 7 jours. Ce médicament est réservé aux patients avec une infection virale VIH. Les propriétés de pharmacocinétique de pharmacodynamie ne sont pas connues pour des patients de réanimation et encore moins chez des patients VIH négatifs (10).

2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE

La constitution de cette cohorte clinique nous permettra une approche statistique de description épidémiologique et l'identification des facteurs pronostiques avec un recueil prospectif rigoureux.

Le recueil des données cliniques précises devrait permettre d'établir des données d'épidémiologie des cas les plus graves (séjour en réanimation) et de décrire les complications.

L'analyse des « omiques » est une approche large analysant une grande variété d'ARN et de protéines alvéolaires. Elle s'inscrit dans une démarche plus longue de détection de molécules selon des évolutions cliniques que nous aurons identifiées. Les résultats attendus ne sont pas connus.

2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

La mise en place d'une cohorte prospective clinique permettra une acquisition rigoureuse de l'ensemble des données sans les biais que comporte un recueil à posteriori avec des données manquantes et une absence de définitions cliniques rigoureuses.

Le recueil de liquide alvéolaire chez les patients nous fournira des données spécifiques des patients atteints du coronavirus pour les analyses de transcriptomes. L'expression génétique dans l'épidémie nous permettra une analyse génétique en plus de l'approche clinique.

2.4. RETOMBEES ATTENDUES

L'intérêt est de comprendre les mécanismes d'aggravation et détecter la population à risque en plus des recueils nationaux divers déjà mis en place.

Les retombées attendues concernant les analyses de transcriptome et de protéomes permettant une analyse d'une quantité très variable d'ARN et de protéines alvéolaires. Associée à la cohorte clinique cette approche va nous permettre d'identifier des expressions d'ARN ou de protéines selon certaines formes cliniques. Les perspectives sont thérapeutiques comme énoncé précédemment sur le même principe que l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion bien que le niveau de preuve soit encore faible.

3. OBJECTIFS

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal consiste à établir des données épidémiologiques des cas les plus graves (séjours en réanimation) : mortalité, morbidité et facteurs pronostiques, et de décrire leurs complications.

3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

L'objectif secondaire est d'obtenir des données transcriptomiques, protéomiques et pharmacologiques à partir d'échantillons biologiques

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Cohorte prospective observationnelle monocentrique au CHU d'Amiens

4.1. CRITERES D'INCLUSION

Tout patient admis en réanimation ou soins continus avec une infection confirmée à Coronavirus (SARS-Cov 2) sur un échantillon pharyngé ou prélèvement profond ET ne s'étant pas opposé à la

réutilisation de ses données (ou à défaut, la personne de confiance si celui-ci n'est pas en mesure d'être informé au vu de son état de santé).

4.2. CRITERES DE NON INCLUSION

Patient mineur

Patient inapte à consentir

Patient s'opposant à ce que ses données soient réutilisées (ou à défaut, de sa personne de confiance si le patient n'est pas en mesure d'être informé au vu de son état de santé).

Patient sous tutelle ou curatelle

4.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT

Les patients seront sélectionnées lors de leur admissions dans les services de réanimation et soins continus du CHU d'Amiens durant toute la période épidémique d'infection à coronavirus.

5. TRAITEMENT(S) / STRATEGIE(S) / PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE

Le soin des patients inclus sera conforme à une prise en charge en soins courants et conformément aux recommandations établies très récemment sur la prise en charge des infections graves à SARS-cov2.

Pour le protocole, des analyses de virologie et de biochimie seront réalisées sur des restants de tubes de sang et de LBA, lesquels tubes sont prélevés dans le cadre de la pris en charge nécessaire et habituelles du patient. Ces fonds de tubes seraient jetés dans la pratique courante. Il n'y a donc aucun prélèvement supplémentaire pour le patient.

Modalités de prise en charge des patients

Les défaillances d'organes seront traitées selon les recommandations spécifiques

Le SDRA sera pris en charge selon les critères de Berlin avec ventilation protectrice de 5 ml/kg pour avoir une pression de plateau inférieur à 25 cmH20, une pression expiratoire positive entre 5 et 15 cmH20, des manuvres de recrutement de 30 cmH20, une curarisation prolongée (11).

En cas de défaillance circulatoire, la restauration d'une pression artérielle moyenne au-dessus de 65 mm Hg, une lactatémie inférieure à 2 mmol/l et une saturation veineuse centrale en oxygène (ScVO2) par des thérapeutiques associant remplissage vasculaire, vasopresseur et inotrope (13).

Les patients seront monitorés avec une pression artérielle continue, un scope électrocardiogramme 3 dérivations, une saturation pulsée en oxygène, une échographie cardiaque quotidienne

Les tubes de prélèvements (LBA et sang) seront adressés avec mention spécifique du protocole pour les analyses au Pr Galmiche et Dr Brochot des laboratoires de biochimie et virologie.

Concernant le recueil du liquide de LBA

Dans le cadre de la prise en charge de l'infection à SARS Cov 2, la procédure de recueil de liquide de LBA sera effectuée lors de la réalisation d'une fibroscopie bronchique. La fibroscopie bronchique est réalisée dans le service dans le cadre de soins courants lorsqu'il est suspecté une infection respiratoire autre que celle associée au SARS-Cov2.

L'examen sera réalisé par un pneumologue spécialisée (Dr Roger, Pr Jounieaux, Pr Andrejak). Le LBA est réalisé par installation de 50 ml de sérum physiologique récupérée par aspiration et recueillies dans un récipient dédié :

- 5 ml du liquide de LBA est suffisant pour réaliser sera suffisant pour l'analyse du transcriptome et envoyé au laboratoire de virologie du CHU d'Amiens (Dr Brochot).
- 5 ml du liquide de LBA est suffisant pour réaliser sera suffisant pour l'analyse biochimique et envoyé au laboratoire de biochimie (Pr Galmiche) pour les analyses des marqueurs de mort cellulaire épithéliale (M30) et nécrose cellulaire (M65).

Concernant le recueil de sang pour une analyse du transcriptome

Dans le cadre de la prise en charge de l'infection à SARS-Cov2, les patients bénéficient d'une prise de sang quotidienne de 5 ml.

Sur ces 5 ml, 1 ml sera envoyé au laboratoire de biochimie pour une analyse de transcriptome (Pr Galmiche et Mr HERPE)

Groupe témoin

Un groupe témoin sera constitué de patients de réanimation ou de soins continus avec une infection virale documentée autre que le coronavirus de souche épidémique SARS-Cov 2 (virus de grippe ou autre virus respiratoire de souche non épidémique).

Aucun prélèvement d'échantillon biologique ne sera effectué pour ce groupe.

Les patients seront appareillés sur la même gravité évalué par le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

6. CRITERES D’EVALUATION

6.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Recueil des paramètres démographiques, des données de l’anamnèse de l’infection, du mode de diagnostic, des données de soins de réa et de la morbi-mortalité durant le séjour en réanimation ou en soins continus

6.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Recueil des paramètres biologiques transcriptomiques, parasitologiques, bactériologiques, biochimiques, cellulaires et pharmacocinétiques.

7. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Il existe une volonté et une urgence de démarrer l’étude le plus tôt possible, après accord réglementaire. Sachant que la demande d’autorisation a été effectuée le 19 mars 2020, le démarrage de l’étude est estimé à **fin mars 2020**.

La durée totale de l’étude est intimement liée au contexte épidémique actuel et à la présence de cas éligibles. Ainsi, la durée d’inclusion et de suivi des patients de cette étude ira de la date du 1^e patient inclus dans la cohorte jusqu’à la fin de l’hospitalisation du dernier patient inclus.

8. ASPECTS STATISTIQUES

8.1. CALCUL DE L’EFFECTIF DE L’ETUDE

L’effectif ne peut être connu dans le contexte évoqué et ne nécessite pas de calcul car quoiqu’il en soit la finalité de l’étude impose d’inclure le maximum de patients éligibles et répondants aux critères d’inclusion, ceci durant la totalité de la période épidémique.

8.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

La partie descriptive fera appel aux méthodes classiques en fonction de la nature des variables (moyenne, écarts-type, médiane, étendues pour les variables quantitatives ; fréquence et pourcentages pour les variables qualitatives). Une analyse analytique sera ensuite réalisée en utilisant des modèles de régression afin de définir les facteurs pronostiques de morbidité et de mortalité (régression multimodale, modèle de Cox, courbe de survie de Kaplan-Meier).

9. DROITS D'ACCES AUX DONNEES, CONFIDENTIALITE, DESCRIPTION DES DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

9.1. ACCES AUX DONNEES

Le gestionnaire et l'investigateur principal sont chargés 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 sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les personnes qui dirigent, conduisent et surveillent la recherche collecteront les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

9.2. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives 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 personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données de la recherche recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au gestionnaire de la recherche par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront **codées/pseudonymisées**. Elles ne feront en aucun cas apparaître les noms des personnes concernées, ni leur identifiant patient, ni leur adresse (aucune identification directe). Ainsi, la pseudonymisation se fera de la manière suivante : seule la *première lettre du nom et du prénom* de la personne impliquée dans la recherche seront enregistrées, accompagnées d'un *numéro codé* propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. Pour illustrer le procédé, l'inclusion d'un *premier sujet* qui se nomme *François Dupont* se verra attribuer le pseudonyme **DF01**. Dans l'éventualité d'un retour aux données sources afin d'assurer la qualité et l'exhaustivité des données, une table de correspondance liant le pseudonyme du patient à son identité réelle devra être générée, mais l'accès à cette table sera **1/** restreint aux personnes légalement autorisées ; **2/** sécurisé de manière optimale selon le support : table *informatisée* chiffrée à l'aide du logiciel 7-zip et placée sur un serveur sécurisé accessible à

partir de la session personnelle de l'ordinateur professionnel de l'investigateur principal, ou table *papier* protégée physiquement dans une armoire sécurisée située dans le bureau personnel et sécurisé de l'investigateur principal.

9.3. DESCRIPTION DETAILLEE DES DONNEES RECUEILLIES

Toutes les données recueillies sont pertinentes, justifiables scientifiquement et limitées à ce qui est nécessaire au regard des objectifs visés par l'étude.

En outre, l'ensemble des données recueillies font partie des catégories de données autorisées par la Méthodologie de Référence n°4 de la CNIL.

La liste ci-dessous mentionne de manière exhaustive toutes les données recueillies pour la recherche :

DONNEES	COMMENTAIRES
Code patient	Code attribué au patient selon le procédé de pseudonymisation décrit au chapitre 9.2
Date de naissance	mois et année de naissance (mm/aaaa)
Données démographiques	âge, sexe
ATCD médicaux	
Prise médicamenteuse chronique	
Anamnèse de l'infection à SARS-Cov2	Durée d'incubation, symptômes cliniques (toux, fièvre, syndrome grippal, douleur abdominale, céphalée)
Mode de diagnostic du SARS-Cov2	Dépistage nasal ou prélèvements respiratoires profonds
Données de soins de réanimation	Support d'oxygène, support de médicaments vasoactifs, score de gravité de réanimation (score SOFA, score IGS II)
Mortalité pendant le séjour en réanimation ou en soins continus	
Morbidités durant le séjour en réanimation ou en soins continus	Respiratoires Défaillance d'organes Défaillance circulatoire Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire Recours à une assistance circulatoire pour oxygénothérapie

	type ECMO
Données biologiques du liquide bronchoalvéolaire (LBA)	Données d'analyse des omiques Données d'analyse parasitologique Données d'analyse bactériologique Données d'analyse biochimique (activité de l'EC, marqueurs de mort cellulaire alvéolaire [M30, M65]) Données d'analyse cellulaire
Données biologiques sanguines	Pharmacocinétique du Lopinavir et Ritonavir plasmatiques à l'admission et toutes les 72 heures Analyse des transcriptomes
Données biologiques sanguines	Stockage à la biobanque du CHU d'Amiens de 1 mL de plasma dans 2 tubes de 500 microL

9.4. DONNEES SOURCES

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 est défini comme document source.

Conformément à la Méthodologie de Référence n°4 de la CNIL, toutes les données relatives aux personnes concernées proviennent des intéressés eux-mêmes (ou de leurs représentants légaux) et/ou des professionnels intervenant dans la recherche (ex : dossiers patients) et/ou des bases de données ou collections d'échantillons biologiques légalement constituées ayant fait l'objet des formalités nécessaires auprès des autorités compétentes.

10. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

10.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

(Cas n°1 : Recueil initial sur CRF papier pour saisie définitive sur fichier Excel situé dans l'Espace Recherche) Toutes les informations requises par le protocole seront consignées de manière **pseudonymisée** (cf. chapitre 9.2) sur le cahier d'observation papier (CRF papier) et une explication sera apportée pour chaque donnée manquante. Les données seront recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites de façon nette et lisible.

Une simple saisie sera ensuite effectuée, à partir du CRF papier vers un fichier Excel figurant exclusivement dans l'Espace Recherche (voir chapitre 14), par les investigateurs ou les personnes habilitées.

Les données erronées relevées sur le CRF papier seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date, et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou le collaborateur qui aura fait la correction.

(Cas n°2 : Saisie directe et définitive sur fichier Excel situé dans l'Espace Recherche) Toutes les informations requises par le protocole seront directement consignées de manière **pseudonymisée** (cf. chapitre 9.2) sur un fichier Excel figurant exclusivement dans l'Espace Recherche (voir chapitre 14) et une explication sera apportée pour chaque donnée manquante. Les données seront recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites de façon nette.

Une simple saisie sera effectuée, à partir des documents sources vers le fichier Excel, par les investigateurs ou les personnes habilitées.

Les données erronées relevées sur le fichier Excel seront supprimées et les nouvelles données seront saisies après insertion d'un commentaire comportant la date et éventuellement une justification par l'investigateur ou le collaborateur qui aura fait la correction.

10.2. SUIVI DE LA RECHERCHE

Le suivi de la recherche sera assuré par le médecin investigateur principal. Il sera chargé de diriger la recherche, et de s'assurer de :

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement,
- la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections,...),

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées.

10.3. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire de la recherche 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.

11. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

11.1. PRINCIPES GENERAUX

Le gestionnaire et la/les personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU Amiens-Picardie, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence n°4 » de la CNIL (MR004). Le CHU Amiens-Picardie a signé un engagement de conformité à cette méthodologie (n° 2208336 en date du 9 octobre 2018). Cette recherche est donc enregistrée au Registre interne de l'établissement, sous le numéro figurant en page 1 et 3 du présent protocole.

11.2. PROTECTION DES PERSONNES

Cette étude prospective n'implique pas la personne humaine et n'entre donc pas dans le cadre de la loi Jardé car l'ensemble des données à collecter pour les besoins de cette recherche proviennent d'actes pratiqués et/ou de produits utilisés de manière habituelle sans procédures invasives supplémentaires ou inhabituelles de diagnostic ou de surveillance.

Chaque personne participant à cette recherche se verra remettre une note d'information (*annexe n°1 pour le patient et annexe n°2 pour le professionnel*). Ce document l'informerá :

- de l'identité du responsable de traitement et de son Délégué à la Protection des Données ;

- de la nature et de la finalité des données recueillies ;
- des destinataires des données ;
- de la durée de conservation et d'archivage de ses données ;
- de la possibilité d'arrêter l'étude à tout moment et de la conservation, par le gestionnaire, des informations recueillies ;
- de son droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement des données recueillies. Ces droits pourront s'exercer à n'importe quel moment, soit en effectuant une demande auprès de l'investigateur, soit auprès du Délégué à la Protection des Données désigné par le gestionnaire de la recherche.
- de la possibilité d'effectuer une réclamation auprès de la CNIL.

Par ailleurs, le patient sera informé de l'utilisation des échantillons biologiques le concernant à travers cette note d'information qui, en plus de l'ensemble des éléments sus-mentionnés, indiquera le lieu de conservation de l'échantillon et le devenir envisagé de cet échantillon à la fin de la recherche.

Le gestionnaire de la recherche s'engage, par l'intermédiaire des investigateurs ou du Délégué à la Protection des Données, à répondre à toute demande d'opposition, d'accès, de rectification, de limitation ou d'effacement des données dans un délai d'un mois maximum à compter de la réception de la demande.

Si le patient n'est pas en mesure, au vu de son état de santé, d'être informé, alors cette note sera remise à la personne de confiance qu'il aura désignée et qui prendra la décision à l'issue de cette information éclairée. Aucun accord signé écrit est nécessaire.

11.3. AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire de la recherche et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

12. TRAITEMENT, CONSERVATION ET ARCHIVAGE DES DOCUMENTS ET DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

12.1. JUSTIFICATION DU RECUEIL DES DONNEES

Les données recueillies pour cette recherche le sont dans un but scientifique, à des fins d'intérêt public au regard de ses finalités, de l'amélioration des connaissances médicales qu'elle vise concernant la thématique traitée, et de sa vocation à rendre publique les résultats obtenus (communication orale, écrite...).

12.2. CIRCUIT ET SECURITE DES DONNEES

La saisie des données **pseudonymisées** (cf. chapitre 9.2 pour la procédure de pseudonymisation) sera réalisée sur un fichier Excel qui figurera de manière exclusive dans un dossier dédié situé au sein de l'Espace Recherche (Microsoft SharePoint®) mis en place par la Direction des Services Numériques (DSN) du CHU Amiens-Picardie. L'accès à cet Espace sera restreint et se fera via un identifiant personnel et un mot de passe personnel remis par la DSN à l'investigateur principal ainsi que, le cas échéant, au(x) collaborateur(s) nécessitant un accès (cf. annexe n°2). L'Espace Recherche assurera la sauvegarde quotidienne des données du fichier Excel sur le serveur de la DSN du CHU Amiens-Picardie, et permettra une journalisation de ce dernier (traçabilité des accès et des modifications liées aux données). En cas de nécessité, une table de correspondance liant le pseudonyme du patient à son identité réelle devra être générée et sécurisée selon le support : table *informatisée* chiffrée à l'aide du logiciel 7-zip® et placée sur un serveur sécurisé accessible à partir de la session personnelle (protégée par mot de passe) de l'ordinateur professionnel de l'investigateur principal (dans un bureau fermé à clé), ou table *papier* protégée physiquement dans une armoire sécurisée située dans le bureau personnel et sécurisé de l'investigateur principal.

Aucun transfert de données ne sera réalisé en dehors du partage de l'Espace Recherche précédemment défini.

Du point de vue de la sécurisation générale du système informatique, le réseau interne du CHU Amiens-Picardie est sécurisé par un pare-feu qui protège le réseau du CHU de toute intrusion extérieure. Un serveur proxy contrôle également la navigation sur internet et un logiciel anti-virus examine tous les fichiers et pages copiées depuis serveurs extérieurs vers le CHU Amiens-Picardie. Chaque personne souhaitant se connecter au réseau du CHU doit

d'abord s'identifier à l'aide d'un identifiant et d'un mot de passe fournis par les services informatiques du CHU.

12.3. MODALITES DE TRAITEMENT, VERIFICATION ET VALIDATION DES DONNEES

Le data-management de la base de données **pseudonymisée** (cf. chapitre 9.2) figurant dans l'Espace Recherche sera réalisé en amont de l'analyse statistique de façon succincte et automatique pour les contrôles de bornes relatives (données à vérifier) et absolues (données aberrantes) et les données manquantes. Cette étape sera réalisée par le Dr Abou-Arab Osama. En fonction du cahier des charges, une validation des données sera éventuellement réalisée pour l'analyse statistique et des demandes de corrections pourront être émises à l'investigateur, en vue de compléter et corriger les données. Le processus de gel/dégel de la base devra être décidé entre la personne en charge de réaliser les statistiques, la personne en charge de gérer la base de données, l'investigateur principal et les collaborateurs éventuels.

12.4. CONSERVATION DES DONNEES

Les données recueillies dans le cadre de cette recherche seront conservées pendant une durée de 5 ans soit jusqu' au 31 décembre 2025 à compter de la date du début du recueil. Dans tous les cas, les données recueillies ne pourront être conservées au-delà de deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche. En cas d'absence de publication, elles ne pourront être conservées que jusqu'à soumission du rapport final de la recherche.

12.5. ARCHIVAGE DES DONNEES

A l'issue du délai de conservation, les données feront l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée de 20 ans maximum ou pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

13.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données de l'étude est réalisée par monsieur Momar Diouf, biostatisticien à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU Amiens-Picardie , à l'aide du

logiciel SAS®. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au gestionnaire de la recherche. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur principal et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

Conformément aux dispositions de la loi « informatique et libertés », la présentation des résultats ne permettra en aucun cas l'identification directe ou indirecte des personnes concernées par la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche et, le cas échéant, des méthodologistes ou biostatisticiens ayant participé à la recherche, des membres du/des comité(s) constitué(s) pour la recherche, la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

13.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS

A leur demande, les patients sont informés des résultats globaux de celle-ci.

13.3. CESSION DES DONNEES

Aucune cession des données n'est prévue pour ce protocole.

14. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *New England Journal of Medicine*. 27 févr 2020;382(9):872-4.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.

3. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet*. févr 2020;395(10225):689-97.
4. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine* [Internet]. 13 févr 2020 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jtm/advance-article/doi/10.1093/jtm/taaa021/5735319>
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 28 févr 2020 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 3 mars 2020 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05991-x>
7. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 3 mars 2020 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>
8. Meyer NJ, Calfee CS. Novel translational approaches to the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. juin 2017;5(6):512-23.
9. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 3 mars 2020 [cité 18 mars 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05985-9>
10. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 26 févr 2020 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05967-x>

11. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA [Internet]. 20 juin 2012 [cité 10 nov 2019];307(23). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
12. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 4 févr 2013;17(1):204.
13. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. déc 2014;40(12):1795-815.

15. ANNEXES

Annexe n°1 : Note d'information individuelle au patient

Annexe n°2 : Note d'information aux professionnels intervenant dans la recherche (qui sera transmise à l'ensemble des collaborateurs visés à l'occasion de la transmission du présent protocole).

Annexe n°3 : Liste des collaborateurs et délégation de responsabilités

ANNEXE n°1

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de l'étude : COHORTE AMIENOISE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS DE REANIMATION D'INFECTION A CORONAROVIRUS (SARS-COV2)

Gestionnaire :

CHU Amiens-Picardie
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03 22 08 80 51

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-amiens.fr

Investigateur Principal :

Nom : ABOU ARAB Osama
Tél : 03 22 08 78 36
Adresse e-mail : abouarab.osama@chu-amiens.fr
Adresse postale : Centre Hospitalier Universitaire
d'Amiens, service d'anesthésie – réanimation,
Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex

Madame, Monsieur,

Le Docteur ABOU ARAB Osama, souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire et responsable de traitement.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au professionnel de santé qui dirige cette recherche (l'investigateur coordonnateur).

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence.**

1. Pourquoi cette recherche ?

Dans le cadre de l'épidémie à Coronavirus (SARS-Cov-2) et compte tenu de l'urgence sanitaire, nous recueillons l'ensemble des données cliniques et biologiques qui concernent votre hospitalisation au CHU d'Amiens. Devant cette crise sanitaire majeure, la communauté scientifique mondiale et le CHU d'Amiens souhaite collecter l'ensemble de vos données cliniques et biologiques pour établir une enquête épidémiologique

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de la recherche est d'identifier les risques ayant amené à votre hospitalisation dans le service de réanimation. Durant le séjour, nous releverons également les données qui caractérisent

vos symptômes et notamment l'apparition d'autres maladies que l'infection respiratoire à Coronavirus.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

La recherche se déroulera dans le service de soins continus ou de réanimation ou Cardio Thoracique Vasculaire et Respiratoire (CVTR). Aucune procédure spécifique ne sera appliquée dans le cadre de cette étude c'est-à-dire aucun soin non protocolaire ou administration médicamenteuse non autorisée par les organismes français de soins. Nous releverons les données démographiques qui vont caractériser à savoir vos antécédents médicaux, vos habitudes de vie et l'ensemble des symptômes qui concernent votre infection à Coronavirus. Les résultats des prises de sang seront également recueillies. A l'occasion des prises de sang effectuées durant votre prise en charge, 1 mL de ce sang sera stocké à la biobanque du CHU d'Amiens Picardie pour des analyses ultérieures.

Dans le cadre de votre prise en charge, nous pouvons être amené à effectuer des prélèvements respiratoires pour rechercher le virus ou un autre agent infectieux. A cette occasion, une partie du liquide prélevé nous permettra des analyses complémentaires dédiées à la recherche.

L'analyse complémentaire sur le liquide respiratoire et le sang ne vous concerne que si votre infection à Coronavirus est confirmée.

Sinon, seules vos données cliniques et biologiques faites dans le cadre des soins fournis seront relevées.

4. Qui peut participer ?

Toute personne infectée à Coronavirus (SARS-cov2) hospitalisée en soins continus ou en réanimation CTVR avec un diagnostic positif est éligible à la participation de cette étude.

5. Quels sont les bénéfices attendus ?

Le principal objectif est d'établir des données épidémiologiques grâce à votre séjour à savoir décrire et détecter les facteurs ayant aggravé votre infection à Coronavirus SARS-Cov2.

Les autres objectifs grâce aux liquides de sang et respiratoires que nous aurons recueillies seront de détecter des marqueurs.

6. Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'existe pas d'inconvénients. Votre décision de participer ou non à cette étude – qui ne fait que réutiliser les données listées au point n°7 – n'aura pas de conséquences sur votre prise en charge ni sur vos relations avec l'équipe soignante.

7. Concernant vos données

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU Amiens-Picardie. Les catégories de données qui seront utilisées pour les besoins de la recherche sont les suivantes :

- **les données d'identification** (âge, date de naissance, sexe, lieu de naissance...) à l'exclusion des noms, prénoms et numéro de Sécurité sociale.
- **Les données de santé** strictement nécessaires à la réalisation de la recherche (ex : poids, taille, résultats d'examens, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou événements associés, traitements médicamenteux...)
- **Les dates relatives à la conduite de la recherche** (ex : date d'inclusion, dates de visites ou de recueil des données).
- **La situation familiale**
- **La participation à d'autres recherches ou études** (en vue de s'assurer du respect des critères d'inclusion).
- **Les déplacements** (vers le lieu de soin ou de la recherche, par ex : mode, durée, distance)
- **La consommation d'alcool, de tabac ou de drogues**
- **Les habitudes de vie et comportements** (par ex : la dépendance, l'assistance, l'exercice physique, le régime ou comportement alimentaire, les loisirs)
- **Le mode de vie** (urbain ou non, habitat)
- **Le statut vital** (lorsque cette information figure dans les dossiers ou qu'elle est connue du professionnel intervenant dans la recherche)

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles (traitées de manière confidentielle et codées par un identifiant alphanumérique) sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche, sous la responsabilité du CHU Amiens Picardie. A cette fin, les catégories de personnes décrites ci-après auront accès aux données traitées, dans les limites de leurs habilitations au regard de leurs fonctions et dans des conditions conformes à la réglementation :

- **Le responsable de traitement** (le CHU Amiens-Picardie)
- **Le responsable scientifique de la recherche** (le professionnel de santé responsable de la recherche)
- **Les personnes chargées des affaires réglementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes**
- **Le Délégué à la Protection des Données du responsable de traitement**, uniquement dans le cas où la personne concernée par les données entrerait volontairement en contact avec lui
- **Les professionnels intervenant dans la recherche et les personnels agissant sous leur responsabilité ou leur autorité** (les collaborateurs du professionnel de santé qui dirige la recherche)
- **Les personnes chargées de la collecte, du contrôle qualité, du traitement et de l'analyse des données** (les Attachés de Recherche Clinique, les Techniciens d'Etude Clinique, le data-manager, le biostatisticien...)
- **Le personnel d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilité, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication.**

- **Les experts indépendants chargés de ré-analyser les données pour vérifier les résultats de la recherche**

Ces catégories de personnes sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

8. Quels sont vos droits ?

Cette recherche, menée à des fins d'intérêt public, est encadrée par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

Vos données seront conservées pendant un délai de 5 ans soit jusqu'au 31 Décembre 2025 à compter de la date de début de la recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de 20 ans.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement des données vous concernant, selon les modalités et conditions prévues par la loi.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du Dr. ABOU ARAB Osama (tél : 03 22 08 78 36) ou du Délégué à la Protection des Données, désigné par le responsable de ce traitement au sens du Règlement Européen 2016/679 le CHU Amiens-Picardie, joignable à l'adresse mail suivante : dpo@chu-amiens.fr.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez par téléphone : 03 22 08 78 36 ou voie postale : Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, service d'anesthésie – réanimation, Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex au Dr ABOU ARAB Osama

Lettre d'information envoyée : le JJ/MM/20AA à AMIENS,
Par le Dr ABOU ARAB Osama

ANNEXE n°2**NOTE D'INFORMATION AUX PROFESSIONNELS INTERVENANT
DANS L'ELABORATION ET/OU LA GESTION DE LA RECHERCHE**

Titre de l'étude : COHORTE AMIENOISE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS DE REANIMATION D'INFECTION A CORONAROVIRUS (SARS-COV2)

Gestionnaire :

CHU Amiens-Picardie
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03 22 08 80 51

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-amiens.fr

Investigateur Principal :

Nom : ABOU ARAB Osama
Tél : 03 22 08 78 36
Adresse e-mail : abouarab.osama@chu-amiens.fr
Adresse postale : Centre Hospitalier Universitaire
d'Amiens, service d'anesthésie – réanimation,
Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex

Cher collègue,

Dans le cadre de votre participation à cette étude n'impliquant pas la personne humaine, dont le CHU Amiens-Picardie est le responsable de traitement, des données personnelles vous concernant seront traitées afin de pouvoir déclarer votre participation aux autorités compétentes, vous faire parvenir, le cas échéant, des identifiants de connexion à l'Espace Recherche (Microsoft SharePoint®) mis en place par la Direction des Services Numériques du CHU Amiens-Picardie, ou au cahier d'observation électronique de l'étude (CRF électronique), ou encore de vous solliciter afin d'assurer la gestion des données de l'étude (rendez-vous de monitoring, réponses aux queries etc...).

Les données requises pour la création, le cas échéant, d'un accès au niveau de l'Espace Recherche et ainsi permettre la saisie des données patients sont votre nom, prénom et – en cas de création d'un accès au professionnel ne faisant pas partie du CHU Amiens-Picardie – la date de naissance ainsi que le numéro de téléphone portable. Dans le cas d'un CRF électronique, les données requises sont votre nom, prénom, sexe, numéro de téléphone professionnel, adresse mail, adresse professionnelle, fonction (investigateur principal/associé), titre et votre numéro de centre. La transmission de ces données conditionne votre participation à la recherche.

Dans le cadre de cette recherche, la nature des données vous concernant et qui seront traitées et transmises aux autorités compétentes sont :

- **L'identité** : nom, prénom(s), coordonnées professionnelles postales, électroniques et téléphoniques
- **La vie professionnelle** : service, fonction professionnelle
- **L'historique des accès et des connexions** aux données médicales des personnes participant à la recherche (notamment en cas d'accès à l'Espace Recherche ou à l'e-CRF).

Ces données ne seront pas conservées au-delà du délai réglementaire de 15 ans après la fin de la recherche à laquelle vous avez participé. Elles feront ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

Les personnes pouvant accéder à vos données dans le cadre de la recherche seront :

- le responsable de traitement, et les personnes agissant pour son compte ;
- le responsable scientifique de la recherche ;
- Les professionnels de santé intervenant dans la recherche, et les personnels agissant sous leur responsabilité ;
- les personnes chargées des affaires réglementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes ;
- les personnels d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilités, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication ;
- les personnels habilités agissant sous la responsabilité de l'organisme d'assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur, notamment en application de l'article L.1121-10 du code de la santé publique.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement et du droit à la portabilité de vos données, que vous pouvez exercer auprès de l'investigateur principal de cette étude ou auprès du Délégué à la Protection des Données (Dr. Yves Jouchoux) désigné par le CHU Amiens-Picardie et joignable à l'adresse mail suivante : dpo@chu-amiens.fr.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

Dr. ABOU ARAB Osama

ANNEXE n°3**LISTE DES COLLABORATEURS ET DELEGATION DE RESPONSABILITES**

Le tableau ci-dessous fixe la liste des collaborateurs et leurs fonctions respectives dans le cadre de cette recherche, selon leur compétence.

Identification des collaborateurs

Nom	Prénom	Service	Fonction	Adresse mail	Responsabilités attribuées
BROCHOT	Etienne	Virologie (CBH)	MCU-PH	brochot.etienne@chu-amiens.fr	Analyses biologiques
GALMICHE	Antoine	Biochimie (CBH)	PU-PH	galmiche.antoine@chu-amiens.fr	Analyses biologiques
ROGER	Pierre-Alexandre	Anesthésie-Réanimation	PH	pierre-alexandre@chu-amiens.fr	Prélèvements biologiques
MAHJOUB	Yazine	Anesthésie-Réanimation	PU-PH	mahjoub.yazine@chu-amiens.fr	Investigateur
GUILBART	Mathieu	Anesthésie-Réanimation	PH	guilbart.mathieu@chu-amiens.fr	Investigateur
HERPE	Yves-Edouard	Biobanque	Ingénieur	herpe.yves-edouard@chu-amiens.fr	Biobanque
JOUNIEAUX	Vincent	Pneumologie	PU-PH	jounieaux.vincent@chu-amiens.fr	Prélèvements biologiques
ANDREJAK	Claire	Pneumologie	PU-PH	andrejak.claire@chu-amiens.fr	Prélèvements biologiques
DIOUF	Momar	Biostatistique	Ingénieur biostatisticien	diouf.momar@chu-amiens	Statistiques

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de l'étude : COHORTE AMIENOISE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS DE REANIMATION D'INFECTION A CORONAROVIRUS (SARS-COV2)

Gestionnaire :

CHU Amiens-Picardie
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03 22 08 80 51

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-amiens.fr

Investigateur Principal :

Nom : ABOU ARAB Osama
Tél : 03 22 08 78 36
Adresse e-mail : abouarab.osama@chu-amiens.fr
Adresse postale : Centre Hospitalier Universitaire
d'Amiens, service d'anesthésie – réanimation,
Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex

Madame, Monsieur,

Le Docteur ABOU ARAB Osama, souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire et responsable de traitement.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au professionnel de santé qui dirige cette recherche (l'investigateur coordonnateur).

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence.**

1. Pourquoi cette recherche ?

Dans le cadre de l'épidémie à Coronavirus (SARS-Cov-2) et compte tenu de l'urgence sanitaire, nous recueillons l'ensemble des données cliniques et biologiques qui concernent votre hospitalisation au CHU d'Amiens. Devant cette crise sanitaire majeure, la communauté scientifique mondiale et le CHU d'Amiens souhaite collecter l'ensemble de vos données cliniques et biologiques pour établir une enquête épidémiologique

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de la recherche est d'identifier les risques ayant amené à votre hospitalisation dans le service de réanimation. Durant le séjour, nous releverons également les données qui caractérisent

vos symptômes et notamment l'apparition d'autres maladies que l'infection respiratoire à Coronavirus.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

La recherche se déroulera dans le service de soins continus ou de réanimation ou Cardio Thoracique Vasculaire et Respiratoire (CVTR). Aucune procédure spécifique ne sera appliquée dans le cadre de cette étude c'est-à-dire aucun soin non protocolaire ou administration médicamenteuse non autorisée par les organismes français de soins. Nous releverons les données démographiques qui vont caractériser à savoir vos antécédents médicaux, vos habitudes de vie et l'ensemble des symptômes qui concernent votre infection à Coronavirus. Les résultats des prises de sang seront également recueillies. A l'occasion des prises de sang effectuées durant votre prise en charge, 1 mL de ce sang sera stocké à la biobanque du CHU d'Amiens Picardie pour des analyses ultérieures.

Dans le cadre de votre prise en charge, nous pouvons être amené à effectuer des prélèvements respiratoires pour rechercher le virus ou un autre agent infectieux. A cette occasion, une partie du liquide prélevé nous permettra des analyses complémentaires dédiées à la recherche.

L'analyse complémentaire sur le liquide respiratoire et le sang ne vous concerne que si votre infection à Coronavirus est confirmée.

Sinon, seules vos données cliniques et biologiques faites dans le cadre des soins fournis seront relevées.

4. Qui peut participer ?

Toute personne infectée à Coronavirus (SARS-cov2) hospitalisée en soins continus ou en réanimation CTVR avec un diagnostic positif est éligible à la participation de cette étude.

5. Quels sont les bénéfices attendus ?

Le principal objectif est d'établir des données épidémiologiques grâce à votre séjour à savoir décrire et détecter les facteurs ayant aggravé votre infection à Coronavirus SARS-Cov2.

Les autres objectifs grâce aux liquides de sang et respiratoires que nous aurons recueillies seront de détecter des marqueurs.

6. Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'existe pas d'inconvénients. Votre décision de participer ou non à cette étude – qui ne fait que réutiliser les données listées au point n°7 – n'aura pas de conséquences sur votre prise en charge ni sur vos relations avec l'équipe soignante.

7. Concernant vos données

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU Amiens-Picardie. Les catégories de données qui seront utilisées pour les besoins de la recherche sont les suivantes :

- **les données d'identification** (âge, date de naissance, sexe, lieu de naissance...) à l'exclusion des noms, prénoms et numéro de Sécurité sociale.
- **Les données de santé** strictement nécessaires à la réalisation de la recherche (ex : poids, taille, résultats d'exams, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou événements associés, traitements médicamenteux...)
- **Les dates relatives à la conduite de la recherche** (ex : date d'inclusion, dates de visites ou de recueil des données).
- **La situation familiale**
- **La participation à d'autres recherches ou études** (en vue de s'assurer du respect des critères d'inclusion).
- **Les déplacements** (vers le lieu de soin ou de la recherche, par ex : mode, durée, distance)
- **La consommation d'alcool, de tabac ou de drogues**
- **Les habitudes de vie et comportements** (par ex : la dépendance, l'assistance, l'exercice physique, le régime ou comportement alimentaire, les loisirs)
- **Le mode de vie** (urbain ou non, habitat)
- **Le statut vital** (lorsque cette information figure dans les dossiers ou qu'elle est connue du professionnel intervenant dans la recherche)

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles (traitées de manière confidentielle et codées par un identifiant alphanumérique) sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche, sous la responsabilité du CHU Amiens Picardie. A cette fin, les catégories de personnes décrites ci-après auront accès aux données traitées, dans les limites de leurs habilitations au regard de leurs fonctions et dans des conditions conformes à la réglementation :

- **Le responsable de traitement** (le CHU Amiens-Picardie)
- **Le responsable scientifique de la recherche** (le professionnel de santé responsable de la recherche)
- **Les personnes chargées des affaires réglementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes**
- **Le Délégué à la Protection des Données du responsable de traitement**, uniquement dans le cas où la personne concernée par les données entrerait volontairement en contact avec lui
- **Les professionnels intervenant dans la recherche et les personnels agissant sous leur responsabilité ou leur autorité** (les collaborateurs du professionnel de santé qui dirige la recherche)
- **Les personnes chargées de la collecte, du contrôle qualité du traitement et de l'analyse des données** (les Attachés de Recherche Clinique, les Techniciens d'Etude Clinique, le data-manager, le biostatisticien...)
- **Le personnel d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilité, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication.**

- **Les experts indépendants chargés de réanalyser les données pour vérifier les résultats de la recherche**

Ces catégories de personnes sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

8. Quels sont vos droits ?

Cette recherche, menée à des fins d'intérêt public, est encadrée par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

Vos données seront conservées pendant un délai de 5 ans soit jusqu'au 31 Décembre 2025 à compter de la date de début de la recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de 20 ans.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement des données vous concernant, selon les modalités et conditions prévues par la loi.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du Dr. ABOU ARAB Osama (tél : 03 22 08 78 36) ou du Délégué à la Protection des Données, désigné par le responsable de ce traitement au sens du Règlement Européen 2016/679 le CHU Amiens-Picardie, joignable à l'adresse mail suivante : dpo@chu-amiens.fr.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez par téléphone : 03 22 08 78 36 ou voie postale : Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, service d'anesthésie – réanimation, Avenue Laennec - 80054 Amiens Cedex au Dr ABOU ARAB Osama

Lettre d'information envoyé le **JJ/MM/20AA** à AMIENS,
Par le Dr ABOU ARAB Osama

Informed consent statement

Title: Almitrine for COVID-19 critically ill patients: a vascular therapy for a pulmonary vascular disease. Three case report.

Local IRB (Numéro d'enregistrement : PI2020_843_0026) waived the need for written informed consent; data storage was authorized by national licensing authority (CNIL PI2020_843_0026). The submitted written information sheet is attached to the submitted files.

Clinical trial was: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04354558>

Patients and/or next of kin were informed of the study.

Patients and the public were not involved in the study design, data collection, analysis, or interpretation of data.