



INNOVATION DANS LA RECHERCHE CLINIQUE : QUELLES APPLICATIONS POUR DEMAIN ?



Méthodologies innovantes des études en recherche clinique



Stephan EHRMANN

Innovation méthodologique à l'occasion de la 1^{ère} vague pandémique

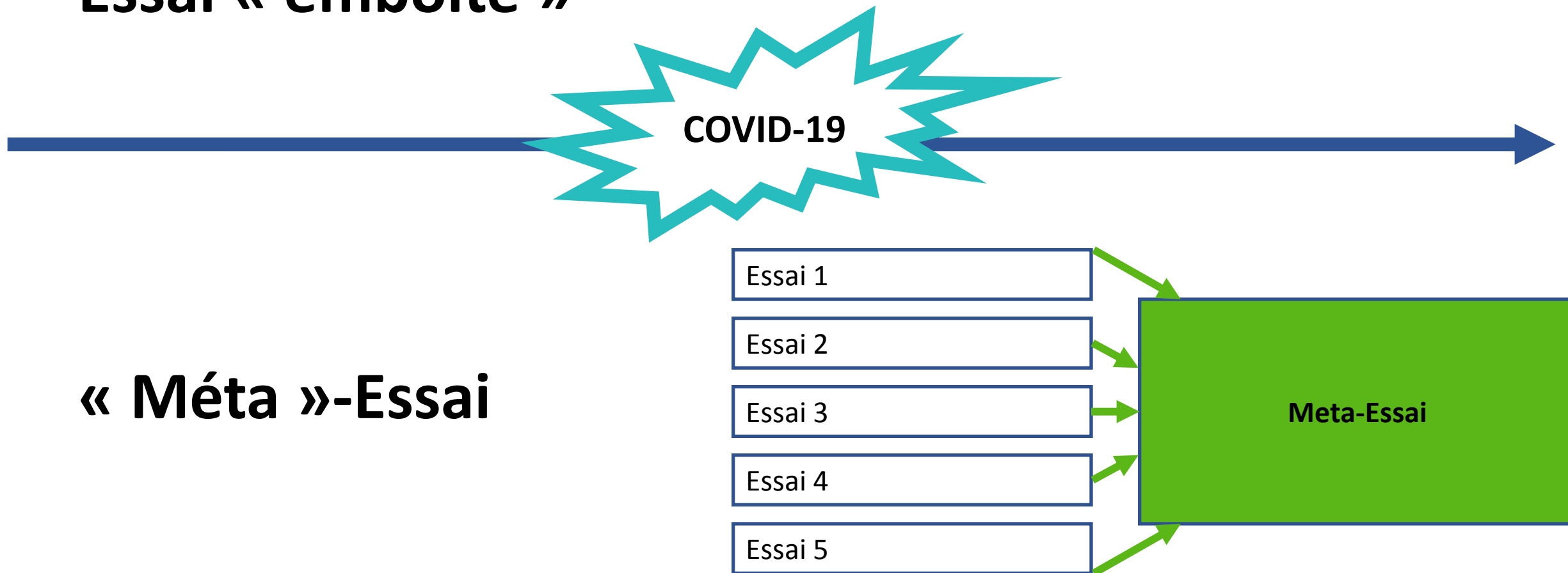


Innovation méthodologique à l'occasion de la 1^{ère} vague pandémique

CAP-CODE

CAP-COVID

Essai « emboité »



« Méta »-Essai

CAP-CODE

CAP-COVID

- Essai randomisé multicentrique (PF Dequin – PHRC national)
- Pneumonie communautaire (hors grippe)
- Corticoïdes vs Placebo



COVID-19

CAP-CODE

CAP-COVID

- Essai randomisé multicentrique (PF Dequin – PHRC national)
- Pneumonie communautaire (hors grippe)
- Corticoïdes vs Placebo



COVID-19

- Comment ne pas mettre en péril l'essai CAP-CODE?
- Opportunité d'un essai thérapeutique académique en aveugle dans la COVID-19?

Analyse en sous-groupe vs Essai dans l'Essai ?

CAP-CODE

CAP-COVID

Quel critère de jugement principal ?

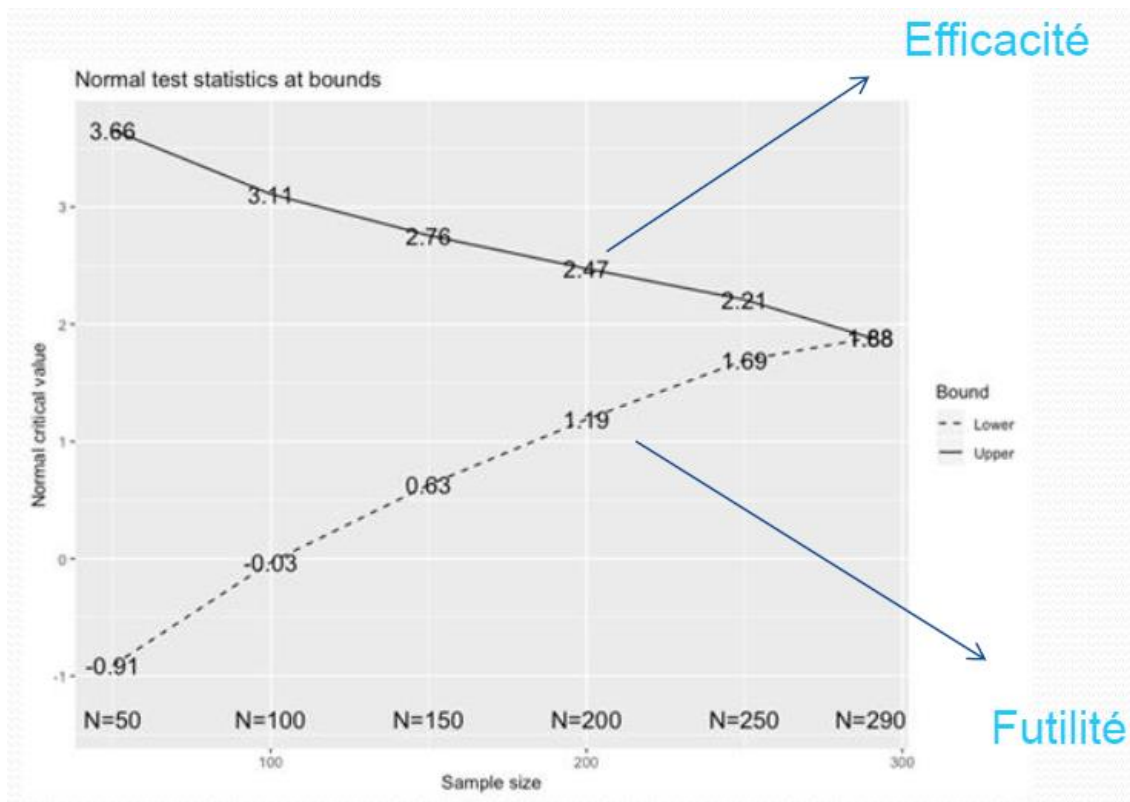
- Mortalité à J28 comme dans CAPE-COD ?
- Echelle ordinale de l'OMS ?
- Critère recueilli plus précocement ? J14, J21 ?

➔ Echec à J21 = Décès ou patient sous support ventilatoire

CAP-CODE

CAP-COVID

Calcul d'effectif ? Design adaptatif mais simple.



33 centres dans CAPE-COD



-> 9 centres volontaires pour CAPE-COVID : Argenteuil, Belfort, Brest, Colombes, Garches, Strasbourg, Limoges, Tenon, Tours

Réallocation d'unités de traitement

Financement complémentaire



Embedding a COVID-19 Group Sequential Clinical Trial Within an Ongoing Trial: Lessons From an Unusual Experience

19 Août 2020

Pierre-François Dequin^{a,b}, Amélie Le Gouge^c, Elsa Tavernier^c, Bruno Giraudeau^{*c,d}, and Sarah Zohar^{*e}

^aService de Médecine Intensive-Réanimation, CHRU de Tours, Tours, France; ^bINSERM U1100, Centre d’Etude des Pathologies Respiratoires, Université de Tours, Tours, France; ^cINSERM CIC1415, CHRU de Tours, Tours, France; ^dUniversité de Tours, Université de Nantes, INSERM, SPHERE U1246, Tours, France; ^eINSERM, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, Paris, France

Sterne et al. *Trials* (2020) 21:734

LETTER Open Access

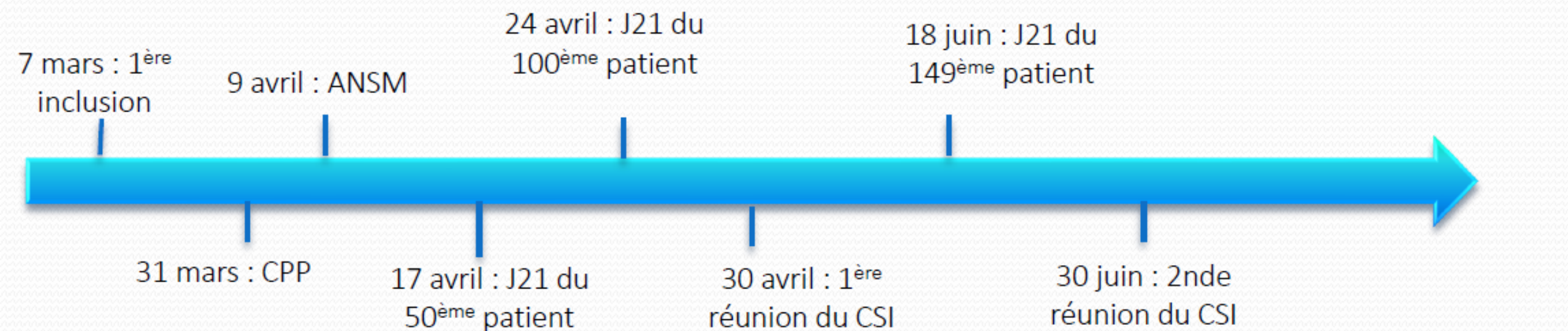
Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials



24 Août 2020

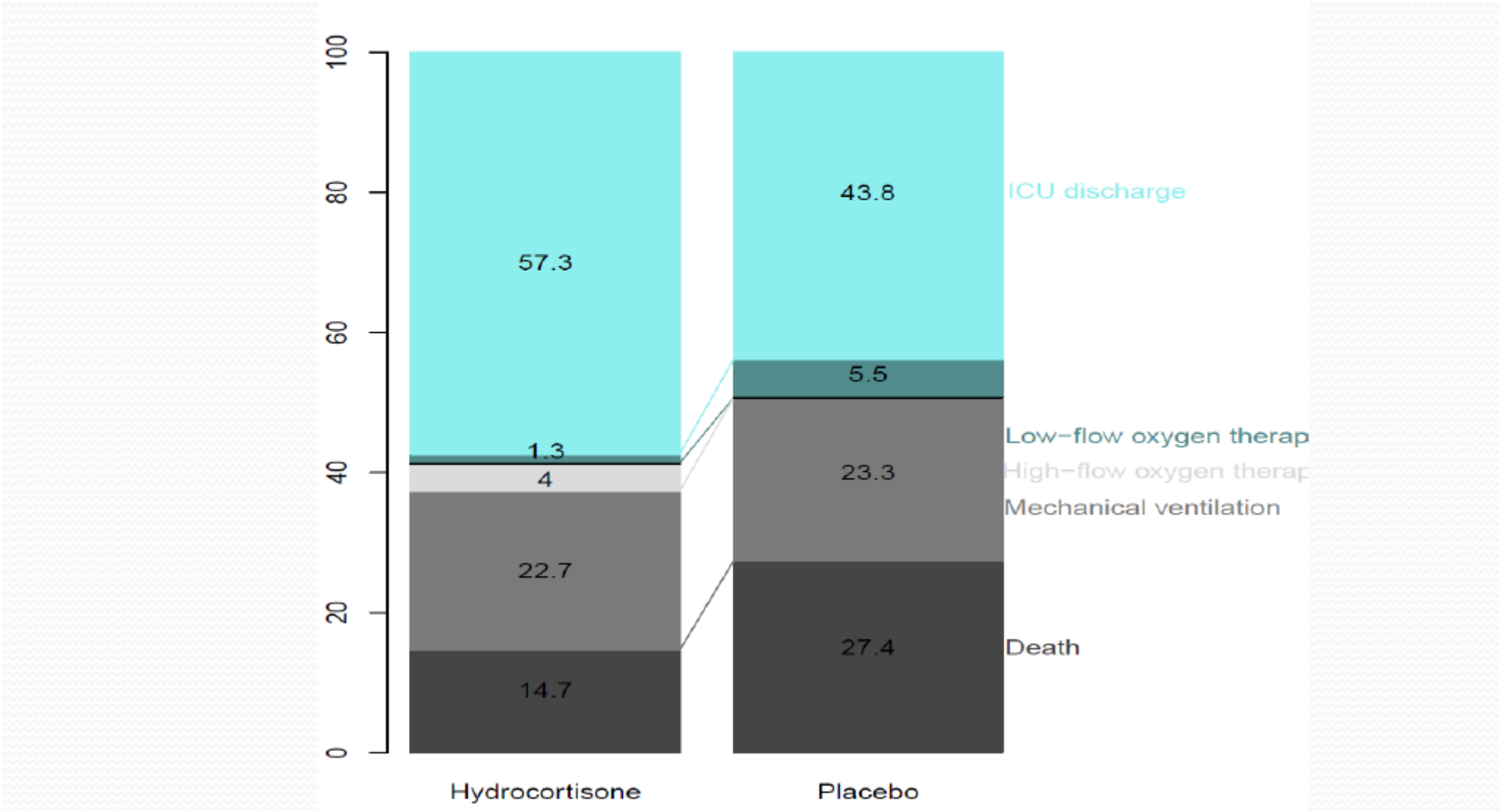
Jonathan A. C. Sterne^{1,2*}, Janet Diaz³, Jesús Villar^{4,5}, Srinivas Murthy⁶, Arthur S. Slutsky⁷, Anders Perner⁸, Peter Jüni⁷, Derek C. Angus⁹, Djillali Annane¹⁰, Luciano Cesar Pontes Azevedo¹¹, Bin Du¹², Pierre-François Dequin^{13,14}, Anthony C. Gordon¹⁵, Cameron Green¹⁶, Julian P. T. Higgins^{1,2,17}, Peter Horby¹⁸, Martin J. Landray^{19,20,21}, Giuseppe Lapadula²², Amélie Le Gouge²³, Marie Leclerc²⁴, Jelena Savović^{1,17}, Bruno Tomazini¹¹, Balasubramanian Venkatesh²⁵, Steve Webb¹⁶, and John C. Marshall²⁶ for the WHO COVID-19 Clinical Management and Characterization Working Group

Course contre la montre



Résultats

n (%)	Hydrocortisone	Placebo	Différence de proportion et IC 95%	p
Echec à J21	32 (42.1)	37 (50.7)	-8.6 [-24.9 ; 7.7]	0.29



Original Investigation Caring for the Critically Ill Patient

Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Pierre-François Dequin, MD, PhD; Nicholas Heming, MD, PhD; Ferhat Meziani, MD, PhD; et al.

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial

Bruno M. Tomazini, MD; Israel S. Maia, MD, MSc; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; et al.

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

Original Investigation Caring for the Critically Ill Patient

Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Pierre-François Dequin, MD, PhD; Nicholas Heming, MD, PhD; Ferhat Meziani, MD, PhD; et al.

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial

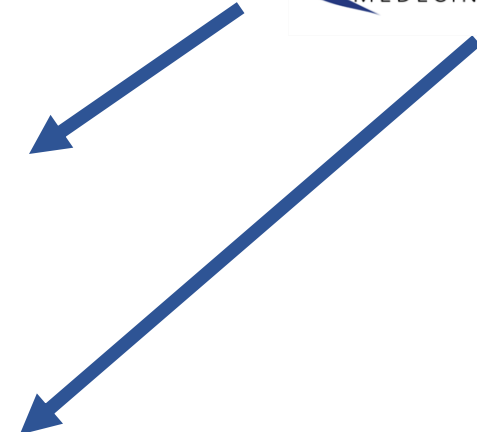
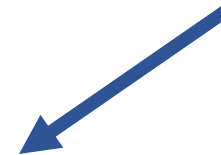
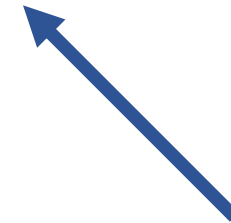
Bruno M. Tomazini, MD; Israel S. Maia, MD, MSc; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; et al.

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis

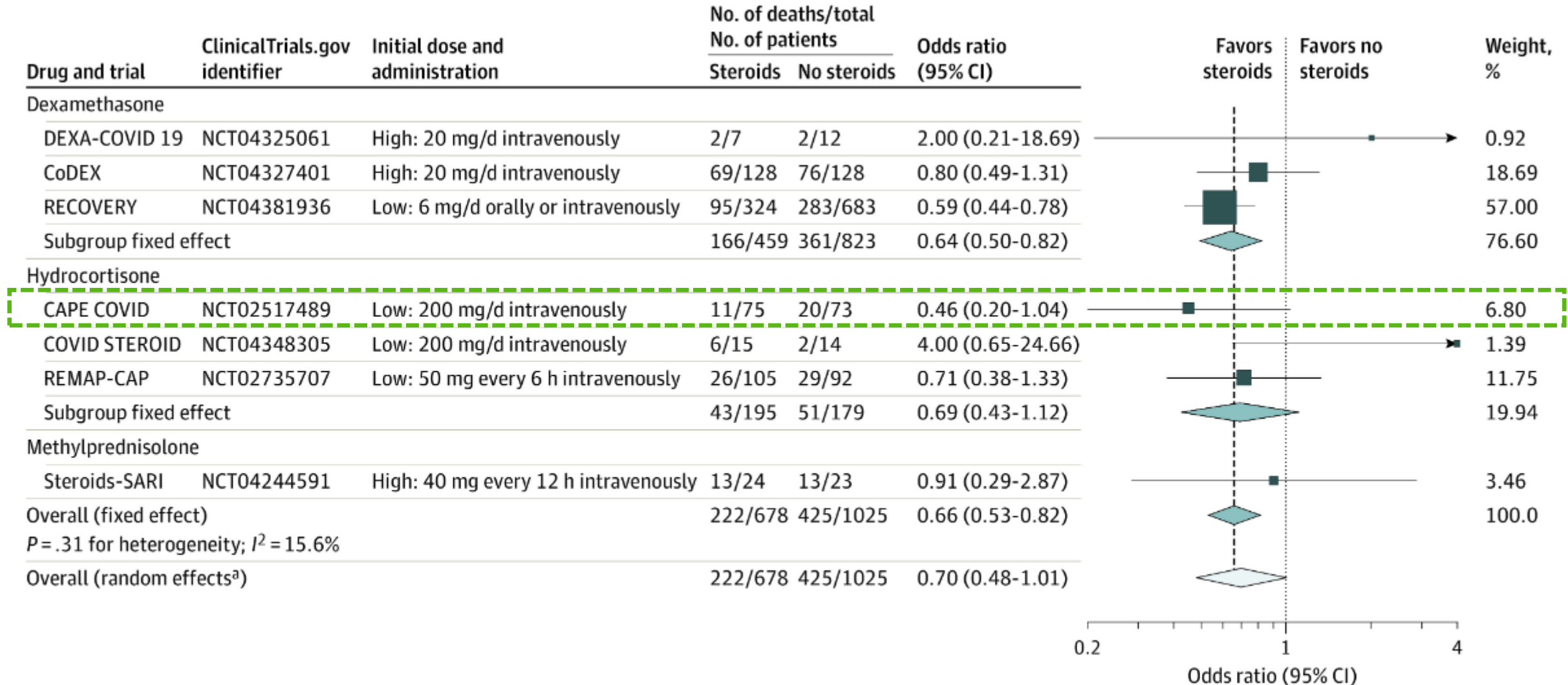
The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group



Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

Méta-Analyse OMS

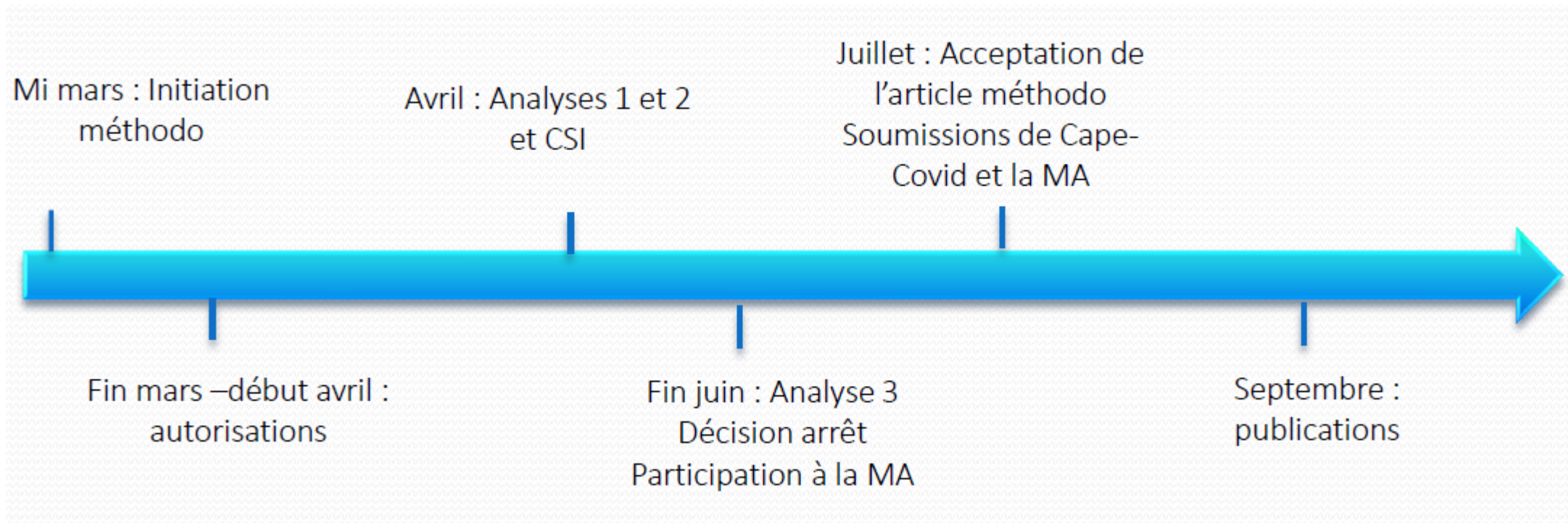


Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug

Bilan rétrospectif : essai emboité

CAP-CODE

CAP-COVID



Essai « emboité »

CAP-CODE

CAP-COVID

COVID-19

« Méta »-Essai

Essai 1

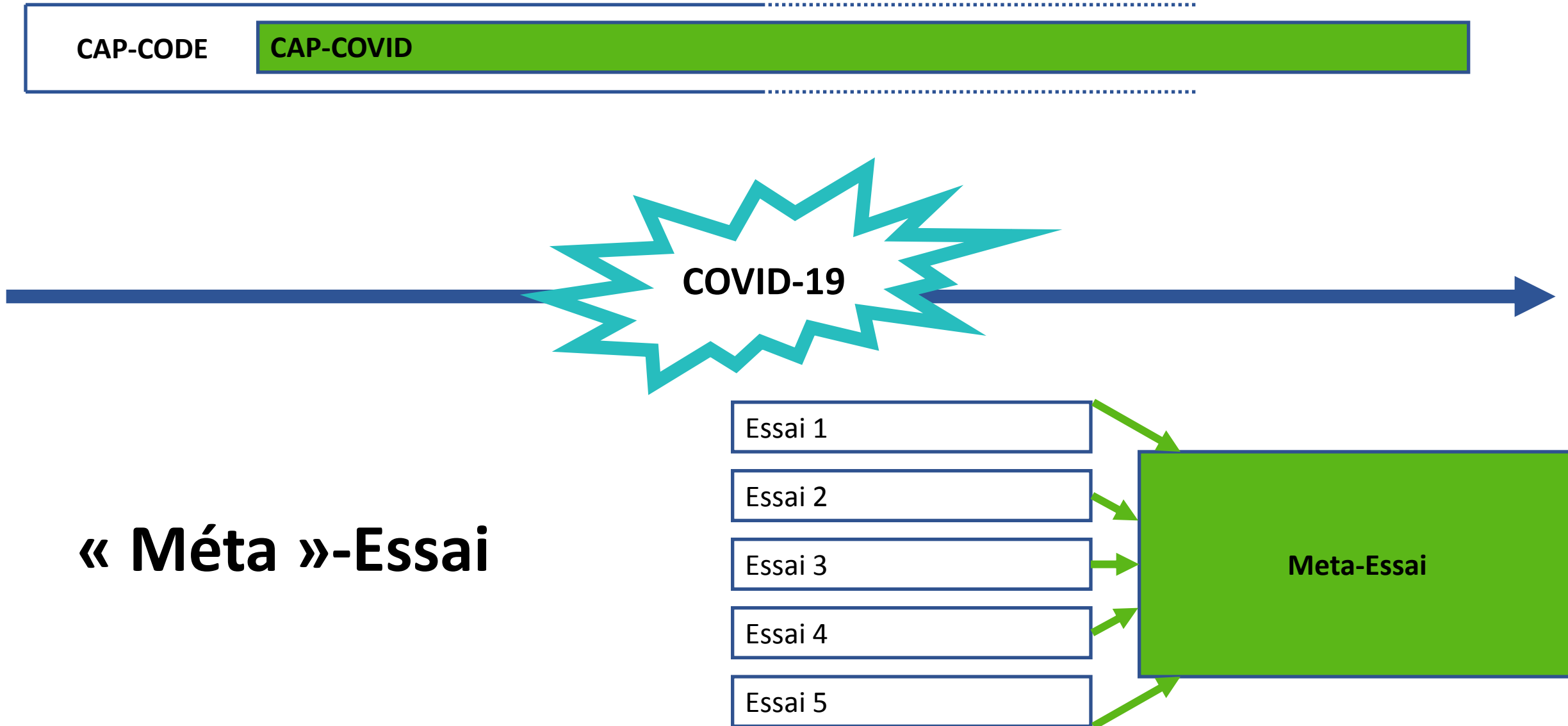
Essai 2

Essai 3

Essai 4

Essai 5

Meta-Essai



Mars 2020



1. Proning patients helps O2 sats. Have them lie on belly.
2. Don't intubate for low O2 sats alone. Look at mental and resp status. Hi-Flo NC helps.

emcrit.org/emcrit/stop-kn...

#FOAMed #medtwitter
[Afficher cette discussion](#)



En réponse à @LWestafer

I have heard/read they started really early in Wuhan and Italy. Proning patients on 6 LPM NC and on CPAP

Traduire le Tweet
03:46 - 30/03/2020 · Twitter Web App



Brian Broadbent @brianbroadbent · 3j
Replying to @BBroderickMD @mattmight and 9 others

My 3 year old was recently intubated for 50 days with severe ARDS. We begged to prone early on and were told there's research that proning doesn't help. After vent. pneumonia #3, we proned. She made it. Proning works. #oldschool.



1 1 21

Salim R. Rezaie, MD @srrezaie · 3j
COVID-19 Hypoxemia...a better way

NC 6L/min + Surgical Mask (Goal SpO2 88 - 92%) --> HFNC + Surgical Mask + Prone --> Calculate ROX Score (Pulse Ox/FiO2/RR)...if <4.88 --> Intubation

Another option would be CPAP + prone instead of HFNC

Thoughts/Feedback??

#COVID19FOAM

12 111 288

Daamen College DPT @DaamenDPT

4. Efficacy and Safety of Prone Positioning Combined with HFNC or NIV in ARDS: Prospective Cohort

Traduire le Tweet

Published in
Efficacy and Safety of Early Prone Positioning Combined With HFNC or...
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

05:54 - 04/04/2020 · Twitter Web App



Nikhil Meena @Donicme · 5j
En réponse à @LWestafer

It's not really dangerous, it's like watching a movie, playing on laptop or reading a book on your belly... Just have something to do while they are on their belly. Wall Watching is boring. Let them control the flips... if they want 2 something is telling them 2, listen 2 it.

1 1 2



therese gonzalez @therese34076719

Give me hfnc, prone me for 1-2hrs while this g...
me for 1-2hrs while this g...
facetime my husband and...
intubate me if I don't imp...

Traduire le Tweet

20:43 - 31/03/2020 · Twitter for iOS

Populaires Récentement Personnes Photos



Bryan Broderick, MD @BBroderickMD · 5j
En réponse à @BBroderickMD

18/ Our experience in COVID patients has been similar. While still in the early stages of data collection, **prone positioning** in patients not mechanically ventilated seems to improve oxygenation, tachypnea, and dyspnea.



Patients with ARDS with high flow oxygen cannula and prone position

3 75 243



Salim R. Rezaie, MD @srrezaie

Awake proning of pts with HFNC and NIV is not difficult and well tolerated by



Cohen Dor @dorcocodoc · 1j
Awake prone position+HFNC

I saw the sat% going up in a few seconds. This might save life and avoid intubation!

#emcrit
#Covid_19



1 1



Bryan Broderick, MD @BBroderickMD · 5j
16/ In this last week alone, our team has pronated more patients than I have in my entire residency (with good results)



Intensive Spring Krakow @krakowSpring

Prone position in awake patient on HFNC - with huge improvement in oxygenation!

Traduire le Tweet



Bryan Broderick, MD @BBroderickMD · 5j
19/ With a looming shortage of vents, **prone positioning** with HFNC is a possible strategy to avoid intubation & its complications in patients with mod-to-severe ARDS, but more data is needed to assess safety & efficacy.

5 35 154



Lauren Westafer @LWestafer

Do any of y'all do awake proning for #covid19?

Any of y'all start in the ED? What're your protocols?



Aaron Lane @AALane · 1j
En réponse à @LWestafer
I found this protocol in a reviewing the literature...
awake proning at our ho...



2 1

High Prone COVID

2 Avril 2020
Protocole / Budget

20 Avril 2020

23 Avril 2020

PROMOTEUR : CHRU DE TOURS 2 Boulevard Tonnellé 37 044 TOURS cedex 9	
	
Protocole d'essai clinique hors produit de santé RIPH I	
CODE ÉTUDE	PHRC-I-2020_YP_HIGH-PRONE-COVID
TITRE COMPLET	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par le virus SARS-COV2
ACRONYME	HIGH-PRONE-COVID
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Yonatan Perez
VERSION DU PROTOCOLE	Version n°1.2
DATE DU PROTOCOLE	06/04/2020
N° IdRCB	Non applicable au moment de la réponse à l'appel d'offre
N° D'ENREGISTREMENT	Non applicable au moment de la réponse à l'appel d'offre
FINANCEMENT	PHRC inter-régional



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de la Maîtrise des flux et des Référentiels	Saint-Denis, le : 20 Avril 2020
Pôle Instruction et Notification des dossiers	DESIGNES Yoann
Dossier suivi par : Héroïse PHAM	CHRU de TOURS
Tel. : +33(0)1 55 87 32 78	Mail : Y.DESIGNES@chu-tours.fr
Fax : +33(0)1 55 87 32 76	nombre de pages incluant celle-ci : 1
E-mail : aec@ansm.sante.fr	
Ref. Sortant : 2020040500180	
Ref. Dossier : HPSAEC1-2020-04-00003	

Objet : AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Madame, Monsieur,

Par courrier électronique daté du 17/04/2020, reçu le 17/04/2020, vous avez adressé une demande d'autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2020-A00896-33	
Titre	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la maladie COVID-19		
Promoteur	CHRU de Tours	Ref. Promoteur	DR200125
CPP		Ref. CPP	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-8 et les dispositions réglementaires prises pour son application. L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, cette autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans le délai fixé par voie réglementaire.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

La chef du pôle instruction et notification des dossiers
Direction de la maîtrise des flux et des référentiels
Mouna HOUDON

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: April 20, 2020

ClinicalTrials.gov ID: NCT04358939

Study Identification

Unique Protocol ID: HIGH-PRONE-COVID-19

Brief Title: Prone Position in Patients on High-flow Nasal Oxygen Therapy for COVID-19 (HIGH-PRONE-COVID-19)

Official Title: Evaluation of Prone Position in Conscious Patients on Nasal High-flow Oxygen Therapy for COVID-19 Disease Induced Acute Respiratory Distress Syndrome

Secondary IDs: 2020-A01121-38 [IdRCB]
DGOS / PHRCI / 2020 [Grantor or Funder: DGOS]
DR200125 [University Hospital, Tours]

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE III

Président: J-Y. LEFRANT Vice-Président: A-M. JOUBERT

Référence CPP à rappeler: 2020.04.22 bis, 20.04.16.89134		Nîmes, le: 23 Avril 2020
Lors de sa séance du: 21 avril 2020		Présidé par M/Me ou M: J-Y. LEFRANT
En présence des membres suivants: Mmes et MM:	Membres titulaires	
1^{er} Collège	Personnes qualifiées en recherche biomédicale	Membres suppléants
	☒ J-Y. LEFRANT	☒ C. LEICHOIRE
	☒ S. DROUPEY	☒ R. DE TAYRAC
	☒ D. MOUTET	☒ L. GONTHIER-MAURIN
	☒ C. DEMATTEI	☒ S. BASTIRE
	☒ P. SERAYET	☒ C. GRAS-AYGON
	☒ A. MOUROUES	☒ G. LEQUEL-INEL
	☒ G. BAVILLE	☒ A. GIRON
	☒ C. BERTHAULT	☒ V. ANTOINE
	☒ L. BERTIER	☒ C. AYELA
2^e Collège	Pharmaciens hospitaliers	
	☒ P. BERTAUDON	
	☒ E. TOULOUSE-MULLER	☒ M. GRIT
	☒ C. ROLLAND	
	☒ A-M. JOUBERT	☒ A. MENSUELLE-FERRARI
	☒ Y. PROUX	
Personnes coprésidentes	Pédagogue	
	Spécialiste pour défaut de consentement	

Les membres suivants s'étant retirés: Mmes et MM:	
☒ Recherche interventionnelle de type 1	
☒ Recherche interventionnelle de type 2	
☒ Recherche non interventionnelle de type 3	
☒ Utilisation d'éléments et produits du corps humain	
☒ Collection d'échantillons biologiques	
Numéro d'enregistrement: [EudraCT]	ANSM 2020-A01121-38
Intitulé du projet:	"Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la maladie COVID-19 (HIGH-PRONE-COVID-19)"
Promoteur: CHRU DE TOURS	
Investigateur principal ou coordonnateur: DR. PEREZ	
Lieu de recherche (si soumis à autorisation):	
Au titre d'une demande d'avis concernant:	Dans le cadre de:
☒ Projet initial	☒ Première soumission
☒ Modification substantielle N°	☒ Nouvelle soumission d'un projet modifié en réponse aux observations du comité
Date de réception du projet visé: 17 avril 2020	
☒ Le comité, ayant examiné ou réexaminé le projet soumis, en prime en séance plénière avis ci-contre:	☒ Favorable
	☐ Défavorable
☒ Le projet ayant fait l'objet de réserves mineures lors de la délibération initiale, et celles-ci ayant été prises en compte, le comité exprime ce jour l'avis ci-contre:	☐ DFFR6
	☐ PGP (sans 2 ^{ème} passage)
	☐ 2 ^{ème} (2 ^{ème} passage)
	☐ Retraitement des réponses apportées
Date de prise d'effet du présent avis: 23 avril 2020	
Le président: ☒	Le vice-président: ☐
Le président de séance: ☐	
Adresser la correspondance à: CPP Sud Méditerranée 3, CHU de Nîmes, Place du Professeur Robert Debré, 30028 Nîmes Cedex 9 Tél: 04.66.21.64.33 Secrétariat: Mme CABRERA e-mail: cp3sudmed@chu-nimes.fr	



1^{er} patient inclus

High Prone COVID

2 Avril 2020
Protocole

20 Avril 2020

23 Avril 2020

PROMOTEUR : CHRU DE TOURS 2 Boulevard Tonnellé 37 044 TOURS cedex 9	
Protocole d'essai clinique hors produit de santé RIPH I	
CODE ÉTUDE	PHRC-I-2020_YP_HIGH-PRONE-COVID
TITRE COMPLET	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par le virus SARS-COV2
ACRONYME	HIGH-PRONE-COVID
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Yonatan Perez
VERSION DU PROTOCOLE	Version n°1.2
DATE DU PROTOCOLE	06/04/2020
N° IdRCB	Non applicable au moment de la réponse à l'appel d'offre
N° D'ENREGISTREMENT	Non applicable au moment de la réponse à l'appel d'offre
FINANCEMENT	PHRC inter-régional



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de la Maîtrise des flux et des Référentiels	Saint-Denis, le : 20 Avril 2020
Pôle Instruction et Notification des dossiers	DESIGNES Yoann
Dossier suivi par : Héroïse PHAM	CHRU de TOURS
Tel. : +33 (0)1 55 87 32 78	Mail : Y.DESIGNES@chu-tours.fr
Fax : +33 (0)1 55 87 32 76	nombre de pages incluant celle-ci : 1
E-mail : aec@ansm.sante.fr	
Réf. Sortant : 2020040500180	
Réf. Dossier : HPSAEC1-2020-04-00003	

Objet : AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Madame, Monsieur,

Par courrier électronique daté du 17/04/2020, reçu le 17/04/2020, vous avez adressé une demande d'autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2020-A00896-33	
Titre	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la maladie COVID-19		
Promoteur	CHRU de Tours	Réf. Promoteur	DR200125
CPP		Réf. CPP	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-8 et les dispositions réglementaires prises pour son application. L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, cette autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans le délai fixé par voie réglementaire.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

La chef du pôle instruction et notification des dossiers
Direction de la maîtrise des flux et des référentiels
Mouna HOUDON

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: April 20, 2020

ClinicalTrials.gov ID: NCT04358939

Study Identification

Unique Protocol ID: HIGH-PRONE-COVID-19

Brief Title: Prone Position in Patients on High-flow Nasal Oxygen Therapy for COVID-19 (HIGH-PRONE-COVID-19)

Official Title: Evaluation of Prone Position in Conscious Patients on Nasal High-flow Oxygen Therapy for COVID-19 Disease Induced Acute Respiratory Distress Syndrome

Secondary IDs: 2020-A01121-38 [IdRCB]
DGOS / PHRCI / 2020 [Grantor or Funder: DGOS]
DR200125 [University Hospital, Tours]



5 autres essais
identifiés

1^{er} patient inclus

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD MEDITERRANEE III
Président: J.-Y. LEFRANT Vice-Président: A.-M. JOUBERT

Référence CPP à rappeler:	2020.04.22 bis, 20.04.16.89134	Nîmes, le:	23 Avril 2020
Lors de sa séance du:	21 avril 2020	Présidé par Mme ou M:	J.-Y. LEFRANT
En présence des membres suivants: Mmes et MM:			
1 ^{er} Collège	Personnes qualifiées en recherche biomédicale	X J.-Y. LEFRANT	X C. LEICHOIRE
	Compléments en biostatistique/épidémiologie	X S. DROUPEY	X R. DE TAYRAC
	Médecins généralistes	X C. DEMATTE	X L. GONTHIER-MAURIN
	Pharmaciens hospitaliers	X P. SERAYET	X S. BASTIRE
	Infirmiers	X A. MOUROUES	X C. GRAS-AYGON
	Compléments en questions éthiques	X G. BAVILLE	X G. LEQUELINEL
	Psychologues	X C. BÉHAULT	X A. GIRON
	Travailleurs sociaux	X L. BERTIER	X V. ANTOINE
2 ^e Collège	Compléments en matière juridique	X P. BERTAUDON	X C. AYELA
	Représentants d'associations agréées de malades et usagers du système de santé	X E. TOULOUSE-MULLER	X M. GRIT
	Pédiatre	X C. ROLLAND	X A. MENSUELLE-FERRARI
Personnes coprésidentes	Spécialiste pour défaut de consentement	X A.-M. JOUBERT	X Y. PROUX

Les membres suivants s'étant retirés: Mmes et MM:					
Le comité de protection des personnes Sud Méditerranée III a examiné les informations relatives à un projet référencé localement sous le numéro ci-dessous, et identifié par le numéro ci-dessous, relatif à:	X	Recherche interventionnelle de type 1			
	X	Recherche interventionnelle de type 2			
	X	Recherche non interventionnelle de type 3			
	X	Utilisation d'éléments et produits du corps humain			
Numéro d'enregistrement:		IdRCBCT	ANSM		
Intitulé du projet:		"Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la maladie COVID-19 (HIGH-PRONE-COVID-19)"			
Promoteur: CHRU DE TOURS					
Investigateur principal ou coordonnateur: DR. PEREZ					
Lieu de recherche (si soumis à autorisation):					
Au titre d'une demande d'avis concernant:	X	Projet initial			
	X	Modification substantielle N°			
Date de réception du projet visé:		17 avril 2020			
Le comité, ayant examiné ou réexaminé le projet soumis, en prime en séance plénière l'avis ci-contre:	X	Favorable			
		Défavorable			
		DFFR6			
		PSP (sans 2 ^{ème} passage)			
Le projet ayant fait l'objet de réserves mineures lors de la délibération initiale, et celles-ci ayant été prises en compte, le comité exprime ce jour l'avis ci-contre:	X	2 ^{ème} (2 ^{ème} passage)			
		Sélectivité des réponses apportées			
		Date de prise d'effet du présent avis: 23 avril 2020			
Le président:		X	Le vice-président:		
Le président de séance:		X			
Adresser la correspondance à: CPP Sud Méditerranée 3, CHU de Nîmes, Place du Professeur Robert Debré, 30034 Nîmes Cedex 9 Tél: 04.66.23.64.33 Secrétariat: Mme CABRERA e-mail: cppsudmed@chu-nimes.fr					

Financement :

- Dépôt Lettre d'intention
- Co-Financement Fisher & Paykel
- Engagement association de service
- Reliquats DRCI
- Engagements de centres sans surcoûts



Compétition vs Collaboration?

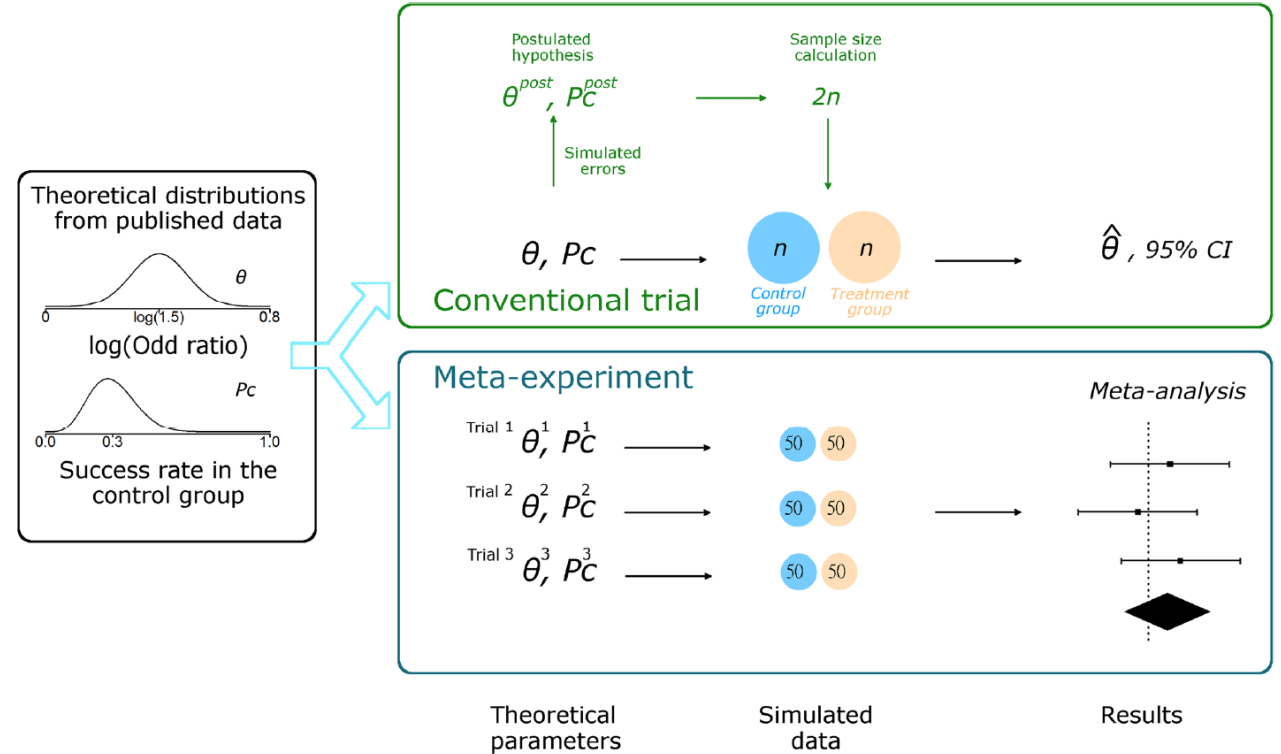
RESEARCH ARTICLE PLOS ONE

Finding Alternatives to the Dogma of Power Based Sample Size Calculation: Is a Fixed Sample Size Prospective Meta-Experiment a Potential Alternative?

Elsa Tavernier^{1,2,3*}, Ludovic Trinquart^{1,4}, Bruno Giraudeau^{1,2,3,5}

1 INSERM, U1153, Paris, France, **2** CHRU, Tours, France, **3** INSERM CIC 1415, Tours, France, **4** Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, United States of America, **5** Université François-Rabelais de Tours, Tours, France

"The meta-experiment involves different research in separate centers conducting independent trials which address the same question."



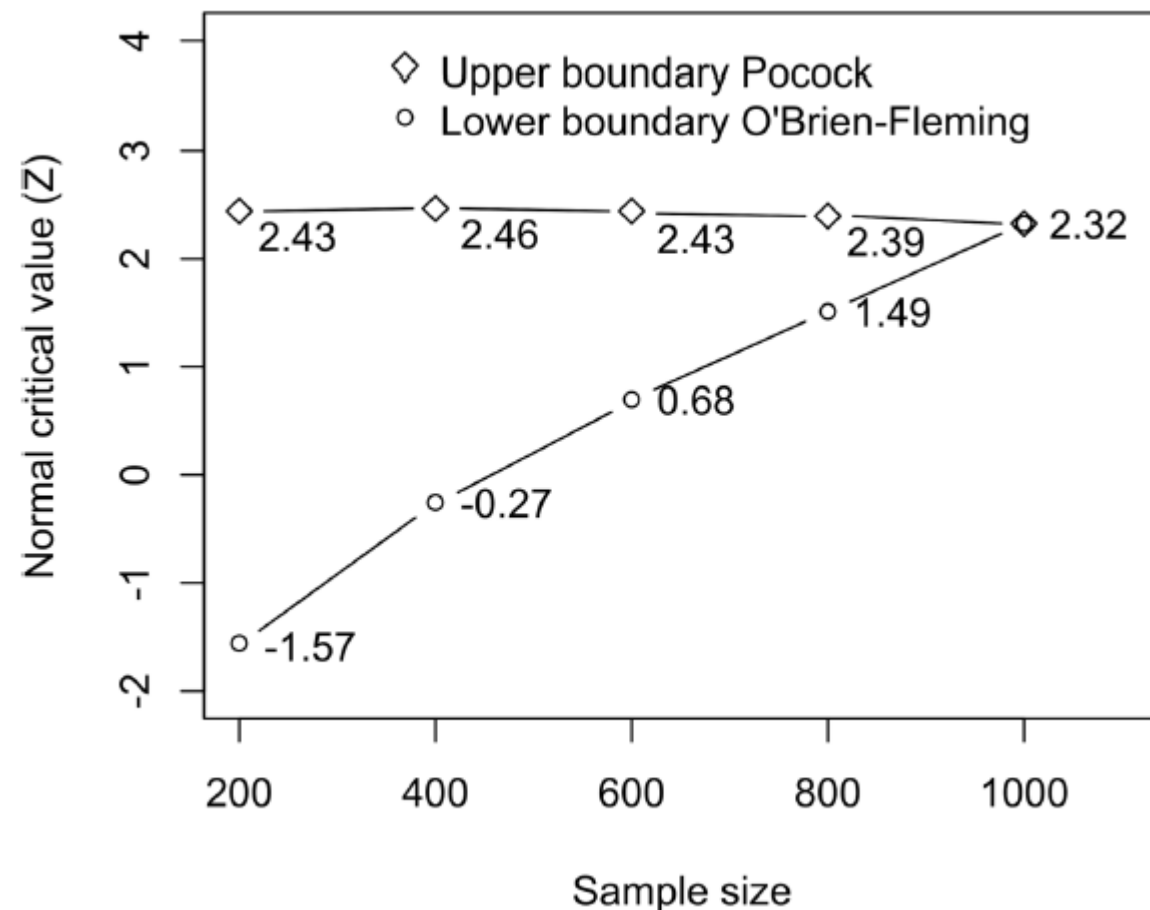
Pourquoi pas un Méta-Essai?

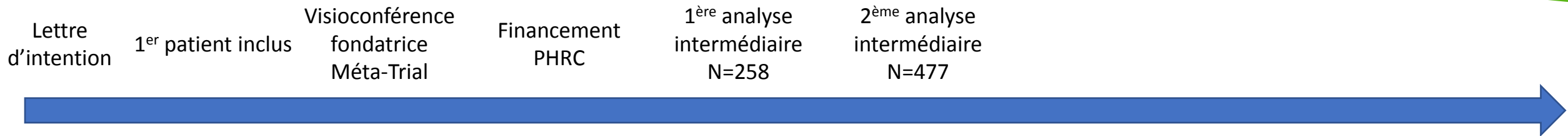


- **HARMONISATION : Inclusion / Exclusion / Intervention**
- **DONNEES COMMUNES** identifiées : critère de jugement principal unique
- **PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE commun**
- **ANALYSES INTERMEDIAIRES communes**

- « Memorandum of Understanding »

	USA and Canada	Ireland	France and Spain
Inclusion criteria	- COVID-19 pneumonia based on the Centers for Disease Control guidelines. - Presence of acute hypoxaemic respiratory failure. - Acute onset within 7 days of insult or new (within 7 days) or worsening respiratory symptoms. - Bilateral opacities on chest X-ray or CT scanner not fully explained by effusions, lobar or lung collapse, or nodules. - Cardiac failure not the primary cause of acute respiratory failure. - Written informed consent $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <200 mm Hg or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ <240 with HFNC at 50L/min and peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) maintained at 92%–95%.	- Suspected or confirmed COVID-19 infection. - Bilateral Infiltrates on chest X-ray SpO_2 $<94\%$ on FiO_2 40% by either venturi facemask or HFNC - Respiratory rate <40 breath/min. - Written informed consent.	- Adult patient suffering from COVID-19 pneumonia according to the diagnostic criteria in effect at the time of inclusion or very strongly suspected. - Patient treated by nasal high flow therapy. - Moderate or severe ARDS: bilateral radiological opacities not explained entirely by effusions, atelectasis or nodules; acute hypoxaemia with worsening within the seven previous days, not entirely explained by left ventricular failure; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <300 mm Hg (or equivalent $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$). - Written informed consent in France and oral consent in Spain.
Exclusion criteria	- Patients with a consistent SpO_2 $<80\%$ when evaluated with a FiO_2 of 0.6, or signs of respiratory fatigue (respiratory rate >40/min, partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) >50 mm Hg/pH <7.30 and obvious accessory respiratory muscle use). - Immediate need for intubation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <50 mm Hg or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ <90, unable to protect airway or mental status change). - Haemodynamic instability (sustained systolic blood pressure <90 mm Hg, sustained mean blood pressure below 65 mm Hg or requirement for vasopressor). - Unable to collaborate with HFNC/PP with agitation or refusal of HFNC/PP. - Chest trauma or any contraindication for PP. - Pneumothorax. - Age <18 years. - Pregnant. - Body mass index >40 kg/m².	- Age <18 years. - Uncooperative or likely to be unable to lie on abdomen for 16 hours. - Vomiting or bowel obstruction. - Palliative care. - Multiorgan failure. - Standard contraindications to PP including the presence of an open abdominal wound, unstable pelvic fracture, spinal lesions and instability, pregnancy $>20/40$ gestation and brain injury without monitoring of intracranial pressure.	- Indication for immediate tracheal intubation. - Significant acute progressive circulatory insufficiency. - Impaired consciousness, confusion and restlessness. - Body mass index >40 kg/m². - Chest trauma or other contraindication to PP. - Pneumothorax. - Vulnerable person: safeguard of justice, curatorship or tutorship known at inclusion. - Pregnant or lactating woman.





Journal of Critical Care 60 (2020) 140–142

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-critical-care




Meta-trial of awake prone positioning with nasal high flow therapy:
Invitation to join a pandemic collaborative research effort

Jie Li ^a, Ivan Pavlov ^b, John G. Laffey ^{c,h}, Oriol Roca ^{d,i,j}, Sara Mirza ^e, Yonatan Perez ^f, Bairbre McNicholas ^{c,h}, David Cosgrave ^{c,h}, David Vines ^a, Elsa Tavernier ^{g,k}, Stephan Ehrmann ^{f,l,*}



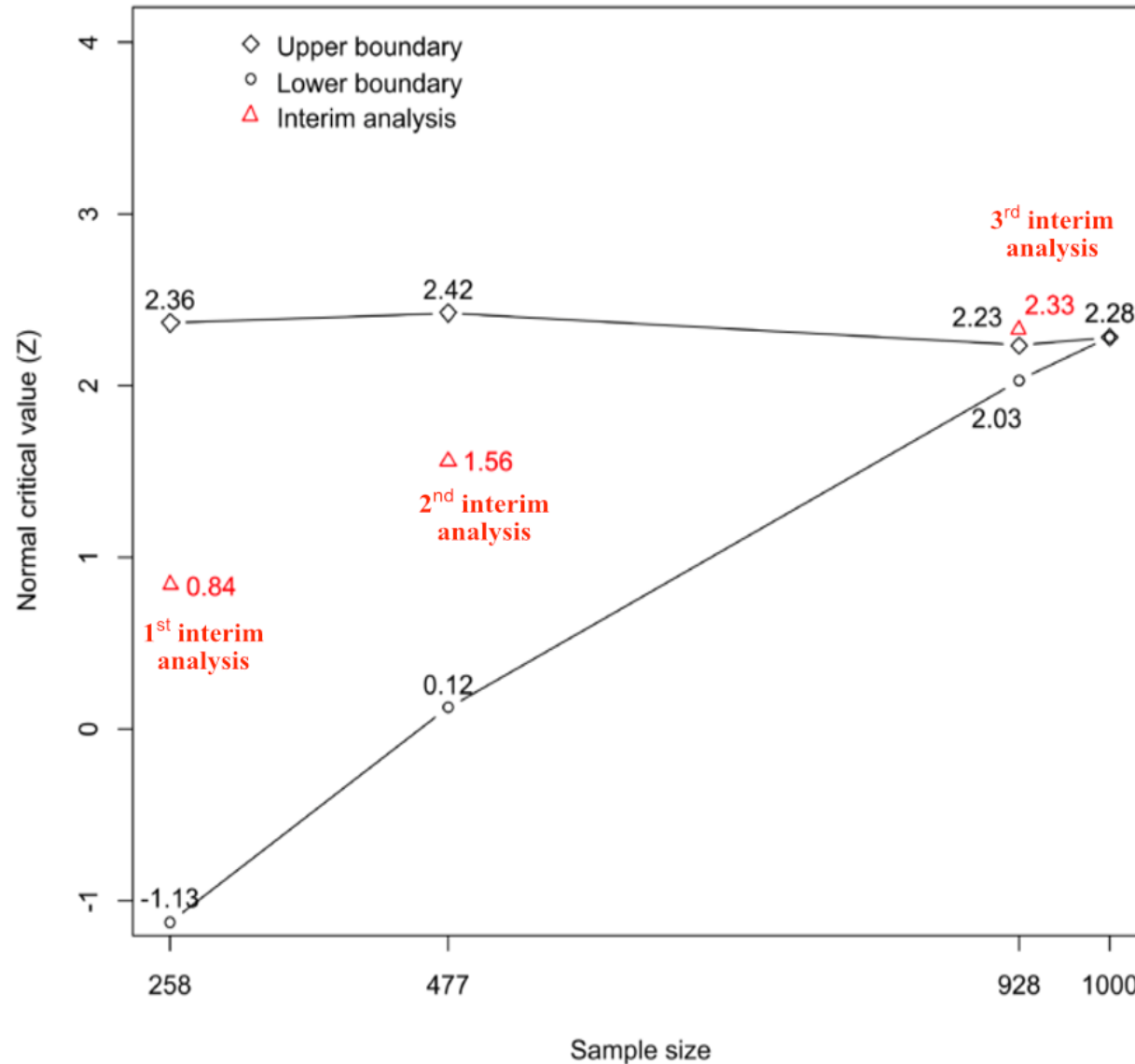
Open access Protocol

BMJ Open Awake prone positioning of hypoxaemic patients with COVID-19: protocol for a randomised controlled open-label superiority meta-trial

Elsa Tavernier ^{1,2}, Bairbre McNicholas ^{3,4}, Ivan Pavlov ⁵, Oriol Roca ^{6,7}, Yonatan Perez ⁸, John Laffey ^{3,4}, Sara Mirza ⁹, David Cosgrave ^{3,4}, David Vines ⁹, Jean-Pierre Frat ¹⁰, Stephan Ehrmann ⁸, Jie Li ⁹

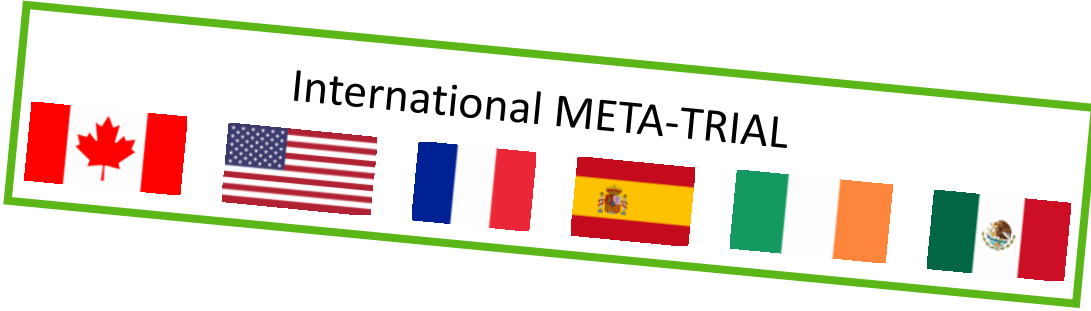
Analyse intermédiaire collective

(sur données agrégées)

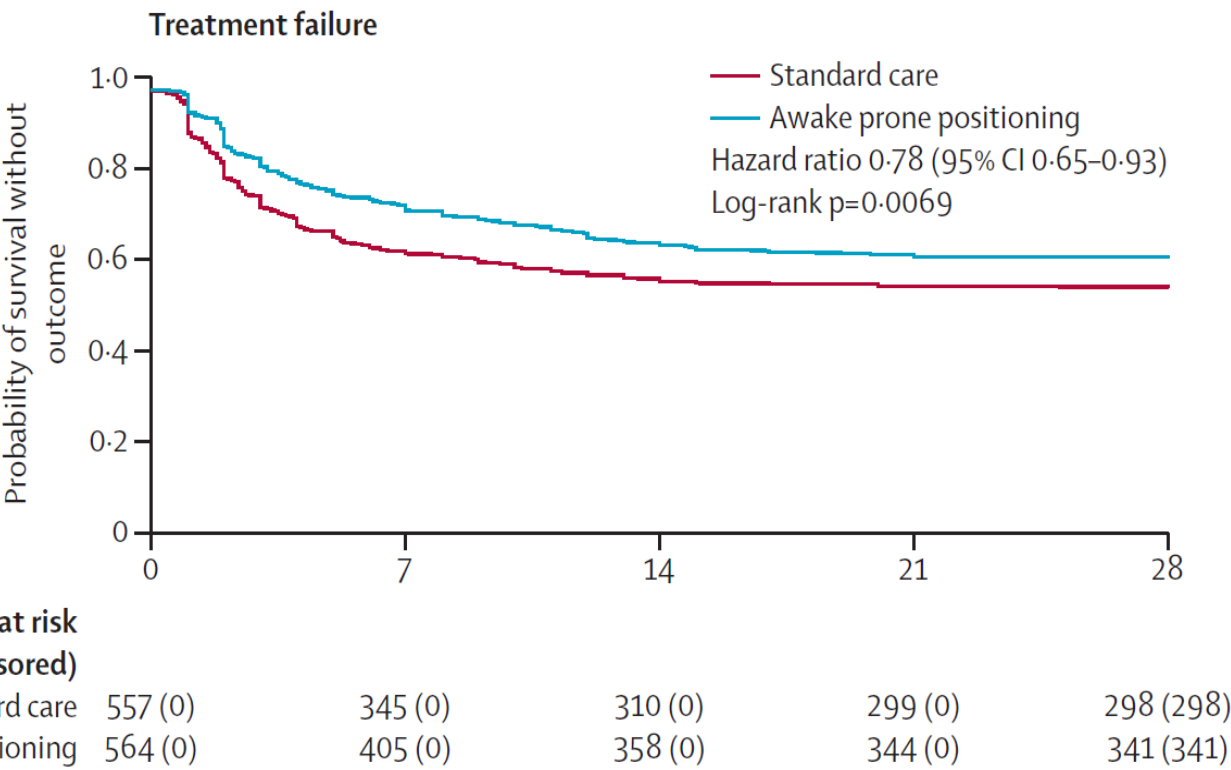


Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial

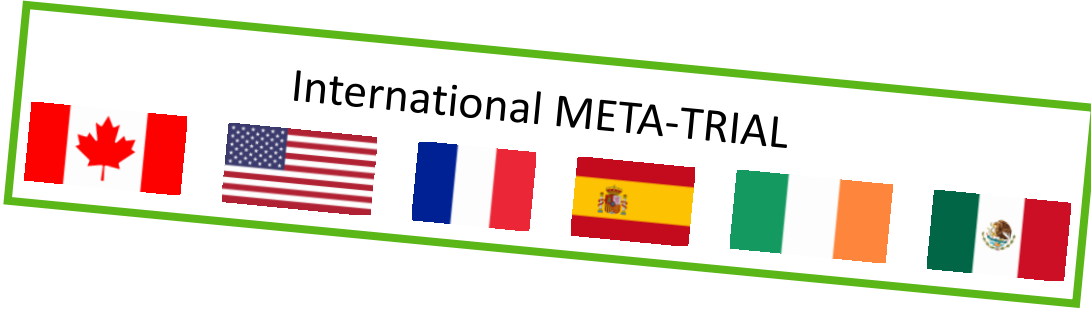
Stephan Ehrmann*, Jie Li*, Miguel Ibarra-Estrada*, Yonatan Perez*, Ivan Pavlov*, Bairbre McNicholas*, Oriol Roca*, Sara Mirza, David Vines, Roxana Garcia-Salcido, Guadalupe Aguirre-Avalos, Matthew W Trump, Mai-Anh Nay, Jean Dellamonica, Saad Nseir, Idrees Mogri, David Cosgrave, Dev Jayaraman, Joan R Masclans, John G Laffey, Elsa Tavernier, for the Awake Prone Positioning Meta-Trial Group†



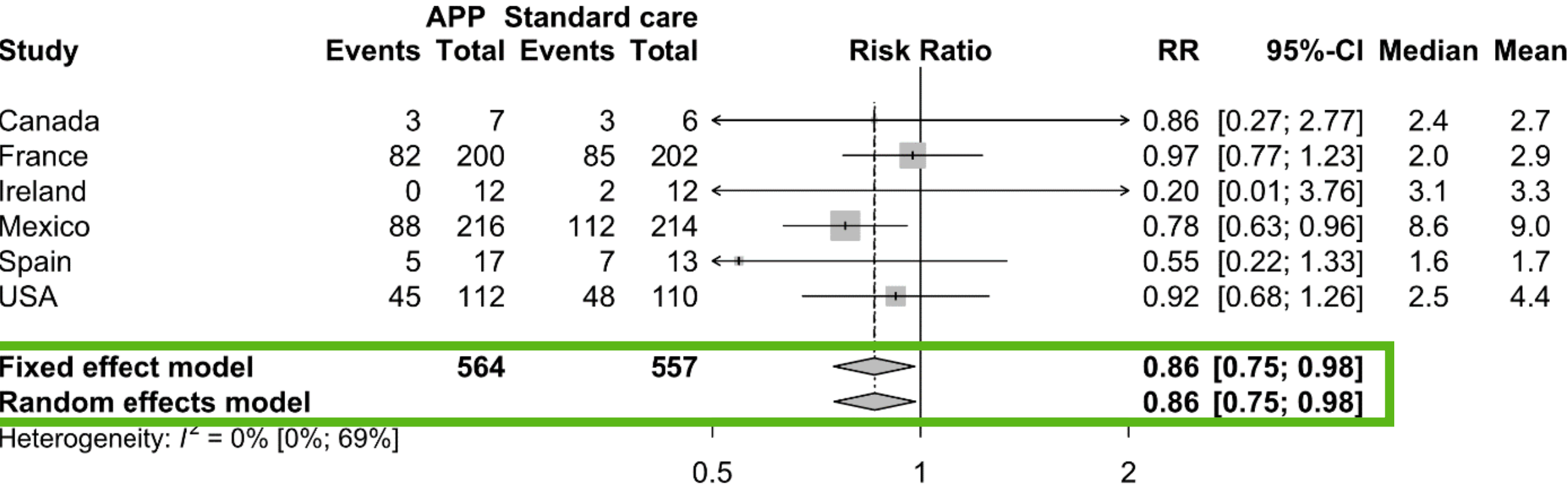
	Awake prone positioning group (n=564)	Standard care group (n=557)	RR (95% CI), HR (95% CI), or mean difference (95% CI)
Primary outcome			
Treatment failure at day 28 (intubation or death)	223/564 (40%)	257/557 (46%)	RR 0.86 (0.75 to 0.98)

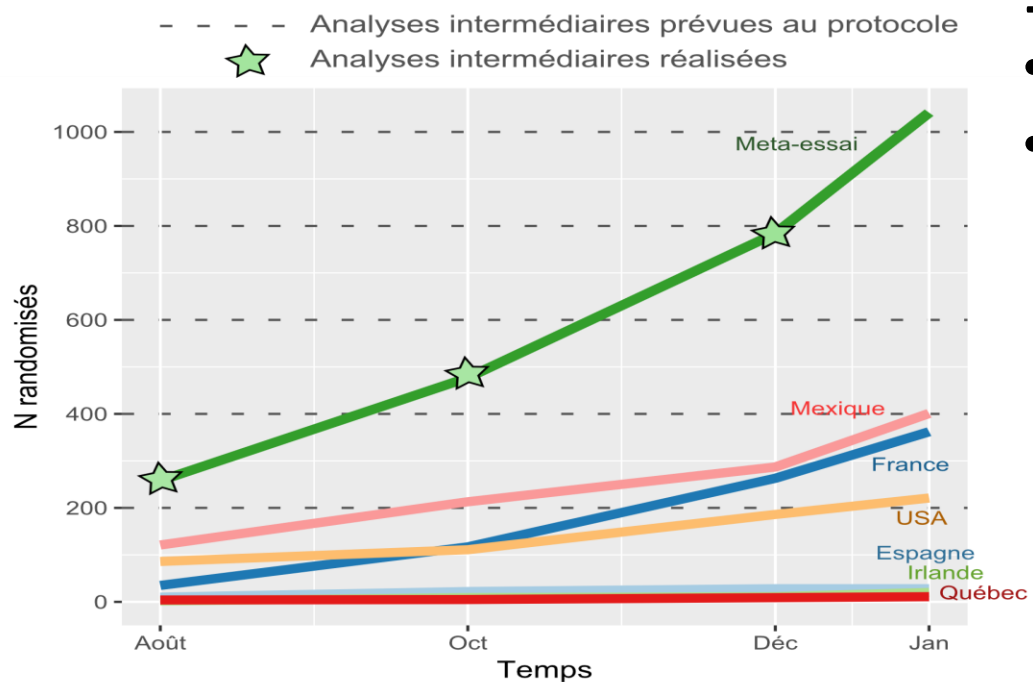
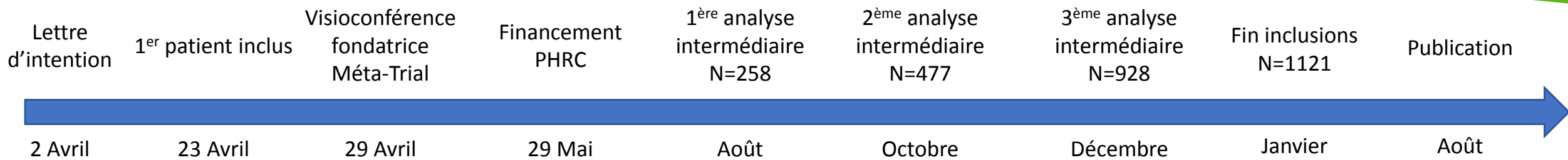


Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial



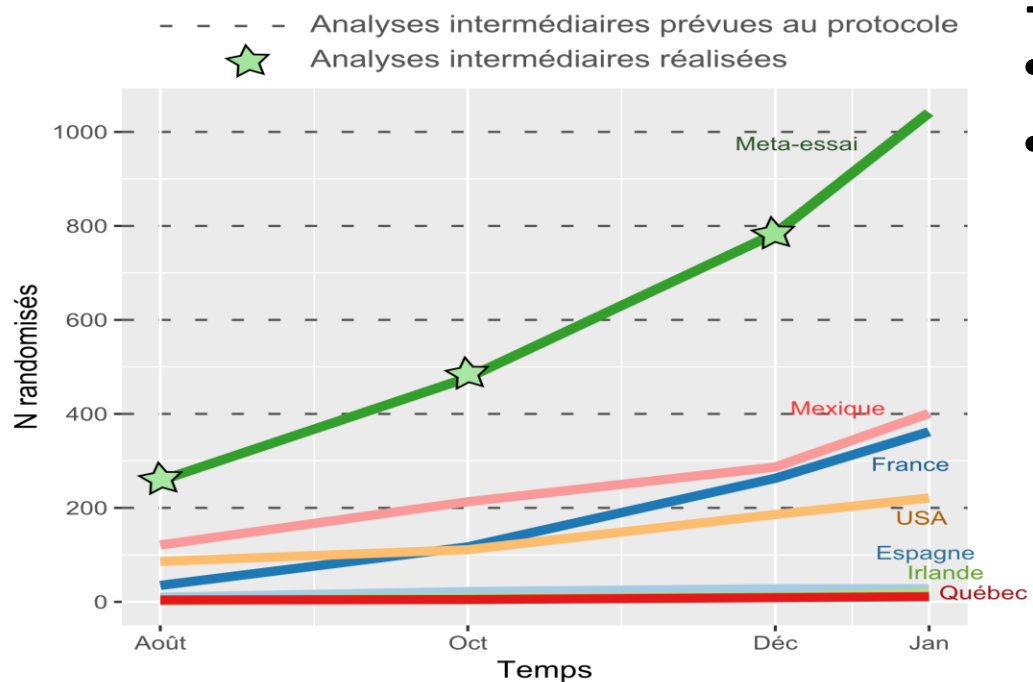
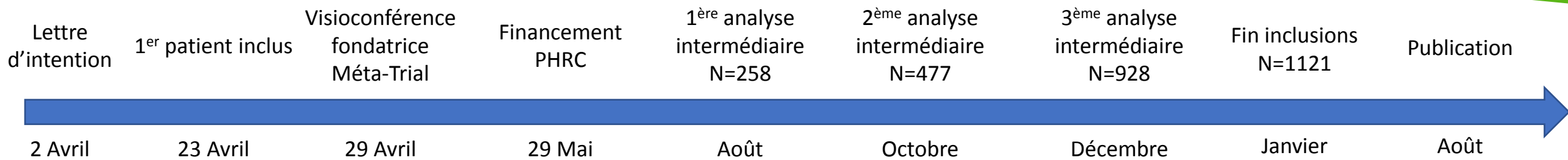
Stephan Ehrmann*, Jie Li*, Miguel Ibarra-Estrada*, Yonatan Perez*, Ivan Pavlov*, Bairbre McNicholas*, Oriol Roca*, Sara Mirza, David Vines, Roxana Garcia-Salcido, Guadalupe Aguirre-Avalos, Matthew W Trump, Mai-Anh Nay, Jean Dellamonica, Saad Nseir, Idrees Mogri, David Cosgrave, Dev Jayaraman, Joan R Masclans, John G Laffey, Elsa Tavernier, for the Awake Prone Positioning Meta-Trial Group†





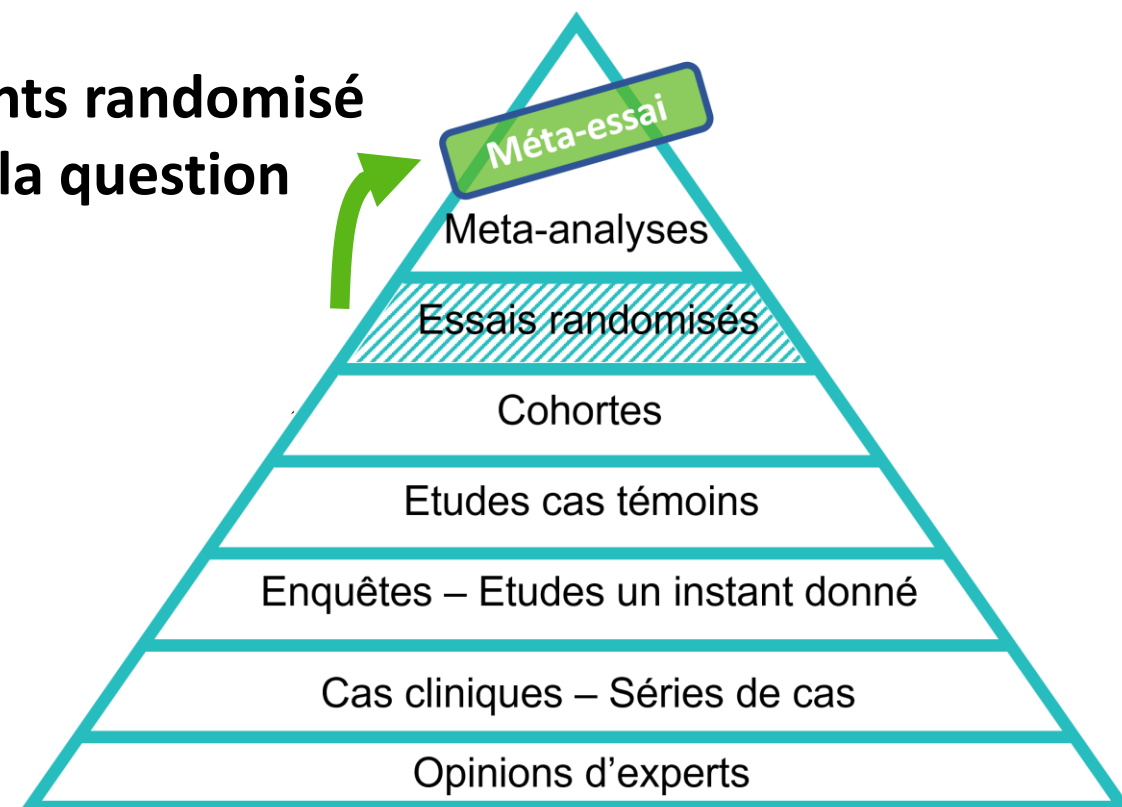
10 mois :

- **1121 patients randomisé**
- **Réponse à la question**



10 mois :

- **1121 patients randomisé**
- **Réponse à la question**



Méthodologies innovantes des études en recherche clinique

