

RESUME DU PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

RECHERCHE DE TYPE 2 A RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

Evaluation de l'ingestion journalière de 0.5 L d'eau saturée en hydrogène moléculaire pendant 21 jours chez les patients COVID 19 + pris en charge en soins ambulatoires. Etude comparative, randomisée, multicentrique en double aveugle.

Acronyme HYDRO COVID

Etude Multicentrique

N° ID/RCB : 2020-A03137-32

<p>Investigateur coordonnateur / principal</p>	<p>Dr Yoann Gaboreau TIMC-IMAG (UMR5525 UGA-CNRS) Pavillon Taillefer CHU Grenoble Alpes 38700 LA TRONCHE CEDEX – France</p>
<p>Promoteur</p>	<p>AGIR à dom 36 chemin du vieux chêne 38240 Meylan</p>

TITRE	Evaluation de l'ingestion journalière de 0,5 L d'eau saturée en hydrogène moléculaire pendant 21 jours chez les patients COVID 19 + pris en charge en soins ambulatoires. Etude comparative, randomisée, multicentrique en double aveugle.
TITRE COURT	HYDRO COVID
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR / PRINCIPAL	Dr Yoann Gaboreau
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE	Pr Philippe Cinquin
METHODOLOGISTE	Pr Jean Luc Bosson
PROMOTEUR	AGIR à dom
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Par son rôle anti-inflammatoire, l'hydrogène moléculaire pourrait avoir un effet bénéfique pour éviter l'emballement des réactions inflammatoires qui conduit aux complications de la Covid-19.</p> <p>Cette hypothèse est étayée par de nombreux arguments précliniques et théoriques, ainsi que par quelques études cliniques chinoises (les guidelines chinoises de prise en charge de la Covid-19 recommandent l'inhalation d'hydrogène), recommandation dont l'intérêt vient d'être confirmé par une publication décrivant les résultats très positifs d'une étude clinique en Chine (Guan W. J. et al., <i>J Thorac Dis</i>, 2020).</p> <p>L'ingestion d'eau saturée en hydrogène moléculaire a fait l'objet, dans d'autres indications que la Covid-19, de plusieurs études cliniques, et aucun effet secondaire de cette ingestion n'a été rapporté. Une publication récente recommande le lancement d'essais cliniques utilisant une boisson enrichie en hydrogène (LeBaron, T. W., et al., <i>Journal of Translational Science</i>, 2020).</p>

	<p>Notre hypothèse est que l'ingestion précoce d'eau enrichie en H₂, par son effet anti-inflammatoire, pourrait permettre d'éviter les complications de la Covid-19 à court, moyen et long terme. Nous n'avons trouvé trace d'aucune étude clinique proposant d'explorer cette voie originale, qui n'utilise pas un médicament, mais un produit classé et commercialisé comme complément alimentaire.</p>
<p>METHODOLOGIE</p>	<p>Recherche interventionnelle sur la personne humaine, hors produits de santé, de type 2 loi Jardé, prospective, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.</p>
<p>OBJECTIF PRINCIPAL</p>	<p>Démontrer que l'ingestion journalière de 250 mL 2 fois par jour, soit 0.5 L d'eau saturée en hydrogène moléculaire, pendant 21 jours, par rapport à de l'eau non enrichie en hydrogène, diminue le taux d'incidence de l'apparition d'aggravations cliniques chez des malades dans les 12 à 14 jours suivant un diagnostic COVID-19 + avec prise en charge en soins ambulatoires.</p>
<p>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</p>	<p>Le Critère de jugement principal est un critère composite associant aggravation des symptômes (dyspnée et fatigue), mise sous O₂, hospitalisations et décès survenant dans les 12 à 14 jours suivant l'inclusion dans l'étude L'aggravation de la dyspnée et de la fatigue étant définies par une augmentation de 25% (via l'échelle de Chalder pour la fatigue (annexe 2) et l'échelle de MMRC Borg modifiée (annexe 3) pour la dyspnée).</p>
<p>OBJECTIFS SECONDAIRES</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluation de la tolérance au traitement. 2. Evaluation de l'observance au traitement. 3. Evaluation du bénéfice clinique sur l'évolution des symptômes à moyen terme et à long terme. 4. Evaluation de la qualité de vie à moyen terme et long terme. 5. Evaluation de la qualité du sommeil. 6. Evaluation de l'impact médico économique. 7. Evaluation de l'aveugle.

	<ol style="list-style-type: none"> 8. Evaluation de la contagiosité des patients. 9. Evaluation des FDR d'aggravation dans cette population ambulatoire. 10. Analyse en sous-groupe l'objectif principal selon le critère de stratification âge >ou= 70 ans. 11. Evaluation de la douleur à moyen et long terme. <p>Analyse séparée critères composites du critère de jugement principal avec analyse des items : dyspnée, fatigue, mise sous oxygène, hospitalisation, décès.</p>
<p>CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluer la tolérance au traitement au cours des 30 premiers jours (via un carnet recueil des événements symptomatiques). 2. Evaluer l'observance au traitement par la fréquence et pourcentage de prise attendue grâce à un carnet rempli par le patient au cours des 21 jours de prise du traitement (au moins 80 % via un carnet recueil des événements symptomatiques). 3. Evaluer l'évolution des symptômes à moyen terme (J30) (dyspnée via l'échelle MMRC Borg modifiée, fatigue via l'échelle de Chalder, oxymétrie de pouls durant les 30 jours), et à long terme (3 mois – 12 mois) par l'échelle MMRC Borg modifiée et l'échelle de Chalder. 4. Evaluer la qualité de vie à J30 par EQ5D5L à J30, 3 et 12 mois (annexe 4). 5. Evaluer la qualité du sommeil via l'échelle de Pittsburg (PSQI), à J30, 3 et 12 mois (annexe 5). 6. Evaluer la consommation de soins (Consommation médicamenteuse, consultations médicales et paramédicales, hospitalisations, absentéisme professionnel, recours aux médecines complémentaires ...) dans les 30 premiers jours et à long terme (3 mois – 12 mois) via le carnet patient. 7. Evaluer l'aveugle par enquête ARC (question sur connaissance du groupe) à J30. 8. Evaluer le nombre de COVID 19 + parmi les cas contacts par enquête ARC à J30. 9. Analyser l'association de FDR connus (âge, comorbidités...) et facteurs peu évalués (comme la pratique d'activité physique (échelle de Marshall Annexe 7) et l'état nutritionnel (évolution du poids) avant l'infection par la COVID-19 avec l'aggravation clinique) à J30, 3 et 12 mois via le carnet patient (Annexe 10). 10. Analyser en sous-groupe l'objectif principal selon le critère de stratification âge >ou= 70 ans.

	<p>11. Evaluer la douleur via une EVA douleur et questionnaire DN4 (Annexe 6) à J14, J30, 3 et 12 mois.</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patient de plus de 60 ans - Patient avec au minimum 3 des 11 symptômes de COVID-19 datant de 5 4 jours maximum définis ci-dessous : <ol style="list-style-type: none"> 1. Fièvre > 37,5°C depuis au moins 3 jours 2. Toux 3. Maux de gorge/rhume 4. Céphalée 5. Anosmie, dysgueusie 6. Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses 7. Difficultés respiratoires (sensation de dyspnée au repos) 8. Douleur thoracique (sternale) 9. Plaintes digestives (diarrhée, nausée, vomissement) 10. Tachycardie (palpitation) 11. Conjonctivite (yeux rouges) - Patient ayant fait un prélèvement naso-pharyngé (test antigénique, RT-PCR, RT-LAMP ou autres prélèvements validés par l'HAS à venir) En cas de test négatif, notion de contage (avec un patient COVID+ certain ou probable) datant de moins de 10 jours. - Patient sujet contact diagnostiqué Covid+ par prélèvement naso-pharyngé (test antigénique ou RT-PCR), dans deux situations : i) patient symptomatique depuis 5 jours au maximum; ou ii) patient asymptomatique avec contage de 10 jours maximum. - Absence de signe de gravité durant la consultation et depuis au moins 72 h. - Patient en mesure de comprendre la procédure et de la suivre et disposant d'outils pour une télé consultation. - Patient affilié à la sécurité sociale. - Patient ayant donné son consentement éclairé avant le début de la procédure.
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de médecin traitant. - Tout signe de gravité incompatible avec le maintien à domicile. - Insuffisance rénale chronique sévère ou nécessitant une dialyse (soit DFGe <30). - Contre-indication cure de boisson (500 ml/j pdt 21 jours) - Contre-indication à tout médicament de l'étude, y compris une allergie connue, en particulier au magnésium. - Maladie cardiaque non contrôlée et cliniquement significative, qu'elle qu'en soit l'origine (arythmies, angine

	<p>de poitrine, insuffisance cardiaque congestive non compensée).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient déjà impliqué dans une autre recherche impliquant la personne humaine. - Patient sous tutelle ou curatelle. - Personne dans le même foyer ayant participé à cette étude. - Patient refusant l'hospitalisation. - Personnes visées aux articles L1121-7 et L1121-8 du CSP (mineur, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale) ou n'étant pas en capacité de communiquer son accord verbalement.
<p>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</p>	<p><u>Sélection (Screening) des patients :</u></p> <p>Le screening s'effectuera via :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les laboratoires d'analyse participant à l'étude, • Les équipes pratiquant les prélèvements nasopharyngés, • Les pharmacies, • Les cabinets de médecins généralistes et médecins, • Le centre 15 de Grenoble <p><u>Pré inclusion des patients :</u></p> <p>Les patients appelleront l'équipe Themas (ou se connecteront sur le site web dédié et seront rappelés). Lors de l'appel téléphonique, l'équipe Themas fera une sélection des patients éligibles en vérifiant les principaux critères d'inclusion et de non inclusion et demandera au patient de rencontrer son médecin traitant pour initier sa prise en charge en lien avec la COVID-19. Si le patient est potentiellement éligible, l'équipe Themas proposera un RDV avec le médecin investigateur pour une télé consultation d'inclusion. Si le patient dispose d'une donnée de saturométrie, ou d'un saturomètre à domicile, il lui sera demandé de présenter son résultat à l'investigateur pour la 1^{ère} consultation.</p>

Inclusion des patients/Randomisation 1^{ère} télé consultation :

- Le médecin investigateur, après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion (et de la saturométrie si disponible) proposera au patient éligible la signature du consentement. Pour tous les patients, et en particulier pour les patients ne disposant pas d'information pour leur saturométrie à l'inclusion, une mesure de la saturation en O₂ sera effectuée à leur domicile après leur inclusion, lors de la livraison des produits : si la saturation est < 95%, le patient sera exclu de l'étude (arrêt prématuré) et les produits de l'étude ne lui seront pas remis. Le patient devra contacter immédiatement son médecin traitant, sans réponse de sa part, le 15.
- Si la saturation est ≥95% : l'inclusion sera confirmée et les produits de l'étude seront remis au patient. La mesure sera reportée sur le carnet patient avant de lui remettre.

Le livreur et le patient devront compléter le document « Note à la livraison des produits » en Annexe 9.

Les documents seront échangés par voie sécurisée. Dans l'hypothèse où les consentements ne pourraient être télé chargés lors de la téléconsultation, il est prévu de les remettre au patient contre livraison des produits à l'étude.

Le patient sera randomisé par le médecin investigateur. Un contact avec le médecin traitant sera pris après son examen clinique afin de s'assurer du maintien des soins du patient en secteur ambulatoire.

L'équipe Themas organisera avec AGIR à dom la livraison des produits à l'étude, des auto-questionnaires et carnets, les consentements, et d'un saturomètre.

	<p><u>Suivi à J12-J14 : deuxième téléconsultation</u></p> <p>Une deuxième téléconsultation est prévue avec le médecin investigateur.</p> <p><u>Suivi téléphonique à J30 et J90 :</u></p> <p>Un appel téléphonique est prévu à J30 et J90 par l'équipe Themas.</p> <p><u>Auto-questionnaires 3 mois et 12 mois :</u></p> <p>Les auto-questionnaires prévus à 3 et 12 mois seront adressés au patient par courrier avec enveloppe pré affranchie pour le retour.</p>
<p>NOMBRE DE SUJETS</p>	<p>Le calcul théorique conduirait à inclure 188 patients par groupe, soit 376 patients au total.</p> <p>En estimant à 80% la valeur prédictive positive des critères d'inclusion cliniques et biologiques retenus, nous prévoyons d'inclure 20% de patients supplémentaires par groupe soit 225 patients par groupe soit 450 au total.</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>10 à 12 médecins</p>
<p>CALENDRIER PREVISIONNEL DE LA RECHERCHE</p>	<p>Durée de la période d'inclusion : 6 3 mois</p> <p>Durée du traitement ou de la procédure/stratégie : 21 jours</p> <p>Durée de participation de chaque sujet : 12 mois</p> <p>Durée totale de la recherche : 18 15 mois</p>