

**Efficacité de COTRImoxazole en désescalade thérapeutique pour le traitement des
Pneumonies Acquisées sous Ventilation mécanique en réanimation.**

Essai multicentrique contrôlé randomisé de non-infériorité.

COTRIVAP

Cette recherche est promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Représentée par la Directrice de la

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

1 avenue Claude Vellefaux

75010 Paris

NOTE D'INFORMATION N° 1 - V1-1 du 23/06/2023

Patient

Madame, Monsieur,

Le Docteur _____ (nom, prénom), exerçant à l'hôpital _____, vous propose de participer à une recherche visant à évaluer la non infériorité du cotrimoxazole en traitement de désescalade par rapport à l'antibiothérapie standard chez les patients présentant pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche ?

Vous êtes actuellement hospitalisé(e) en réanimation et votre état de santé a nécessité un placement sous ventilation mécanique ou assistance respiratoire. La ventilation mécanique également appelée ventilation artificielle, est effectuée à l'aide d'une machine, le ventilateur, qui permet de faire rentrer de l'air dans les poumons par l'intermédiaire d'une sonde d'intubation (ventilation dite invasive). Les indications de la ventilation artificielle sont nombreuses mais sont principalement liées à l'impossibilité pour un patient d'assurer un contrôle de ses voies aériennes et/ou d'assurer une oxygénation adéquate. La sonde d'intubation grâce à son ballonnet permet la protection des voies aériennes et le ventilateur permet de ventiler et d'oxygéner les poumons tout en éliminant le gaz carbonique.

Une des complications les plus fréquentes de la ventilation mécanique est la survenue d'une infection pulmonaire appelée pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). Cette infection nosocomiale (infection contractée au cours d'un séjour dans un établissement de santé) nécessite un traitement antibiotique précoce de l'infection afin d'éradiquer la bactérie responsable. Certaines de ces bactéries, en particulier dans votre cas, infection par entérobactéries, peuvent être résistantes à de nombreux antibiotiques. Ces bactéries appelées bactéries multi-résistantes (BMR) sont plus difficiles à traiter.

L'utilisation abusive ou inadaptée d'antibiotiques dans la population est l'une des principales causes de l'augmentation des BMR, notamment en raison de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (antibiotiques qui visent un large éventail de bactéries) dans les réanimations. La résistance aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique.

Dans ce contexte, une stratégie de désescalade des antibiotiques pour protéger le microbiote digestif (ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes) est recommandée en favorisant l'utilisation d'antibiotiques ayant le moins d'impact écologique.

Dans cette étude, nous souhaitons évaluer le cotrimoxazole, un antibiotique bactéricide qui a un impact écologique plus faible que les antibiotiques habituellement utilisés dans le traitement de votre infection (PAVM à entérobactéries).

L'hypothèse de l'étude COTRIVAP est que le cotrimoxazole n'est pas inférieur aux autres antibiotiques, en tant que stratégie de désescalade, pour le traitement de votre infection (PAVM à entérobactéries), mais qu'il a un plus faible impact écologique et donc limite le développement de la résistance des bactéries.

Pour répondre à cette question, il est prévu d'inclure 628 patients présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique et hospitalisés en réanimation dans des établissements de soins situés en France.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer la non infériorité du cotrimoxazole par rapport à l'antibiothérapie standard (beta-lactamines, fluoroquinolones), en tant que stratégie de désescalade, pour le traitement des PAVM à entérobactéries.

Pour cela, les patients seront répartis au hasard par un tirage au sort en deux groupes. Vous aurez autant de chances d'être dans l'un ou l'autre des groupes suivants ;

- Groupe expérimental : Traitement par cotrimoxazole
- Groupe contrôle : Traitement standard (beta-lactamine ou fluoroquinolone)

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

Votre participation à cette recherche sera de 28 jours après le tirage au sort et votre état de santé sera recueilli au 90^{ème} jour via un appel téléphonique. Après la signature du consentement, le déroulement de la recherche sera le suivant :

Vous serez suivi quotidiennement jusqu'à votre sortie de réanimation et au maximum pendant 28 jours.

Après l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste (prescription d'antibiotique avant l'identification de la nature et de la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection) puis l'identification d'une entérobactérie sensible au cotrimoxazole dans le cadre de la prise en charge standard, le traitement de désescalade sera tiré au sort. Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse sera réalisé. En cas de grossesse, la participation à l'étude s'arrêtera (cf : paragraphe 9 modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation).

Après le tirage au sort (J1), quel que soit votre groupe, une infirmière ou un infirmier procédera à l'administration des traitements antibiotiques par voie intraveineuse pendant 4 à 5 jours pour une durée de traitement maximum de 7 jours (durée standard recommandé) quel que soit le traitement qui vous a été attribué.

Au cours de l'étude, l'équipe soignante vous prendra en charge comme d'habitude.

Durant votre hospitalisation en réanimation, des données comme les résultats biologiques et microbiologiques, les médicaments reçus, les signes vitaux (par exemple : fréquence cardiaque, tension artérielle) et les événements indésirables seront quotidiennement collectés pendant une durée maximale de 28 jours. L'étude comprend également la collecte de données démographiques (âge, sexe) ainsi qu'une revue de vos antécédents médicaux.

Des prélèvements par écouvillonnage rectal seront réalisés à votre admission en réanimation puis tous les 7 jours conformément aux recommandations, 2 prélèvements sont ajoutés par la recherche ils auront lieu à J1 et J28 ou le jour de votre sortie de réanimation.

Lors de prélèvements sanguins, des échantillons seront collectés afin de mesurer notamment le taux de créatinine (bon fonctionnement du rein), les transaminases (foie) et le taux de procalcitonine (marqueur biologique évaluant l'évolution de l'infection) présent dans le sang.

Vous aurez également dans le cadre de votre prise en charge standard une radiographie pulmonaire à l'inclusion et une autre (ajoutée par la recherche) à la fin du traitement par antibiothérapie (J7) pour évaluer la guérison clinique de la PAVM.

La durée de votre séjour dans le service de réanimation, ainsi que la durée totale de votre séjour dans l'hôpital seront également recueillies.

Votre état de santé sera recueilli à J28 et à J90 (si vous êtes sorti(e) de réanimation avant J28 ou J90).

Toutes les informations recueillies concerneront les examens cliniques et biologiques habituellement recommandés et jugés nécessaires par votre médecin du fait de votre état de santé.

4) Quels sont les bénéfices liés à votre participation ?

Votre participation contribuera à fournir des preuves cruciales sur la prise en charge des patients de réanimation présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique. L'étude permettra également une meilleure connaissance sur les stratégies de désescalade thérapeutique à faible impact écologique, ce qui participera à limiter la pression antibiotique et donc la résistance aux antibiotiques.

5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

Tous les traitements jugés nécessaires pour votre guérison et qui n'interfèrent pas avec le traitement de l'étude sont autorisés et sont laissés à la discrétion du médecin qui vous suit.

Néanmoins certains traitements sont interdits, en administration simultanée du cotrimoxazole, en raison d'interactions médicamenteuses.

- o Warfarine, acénocoumarol, fluindione (anticoagulant),
- o Les antidiabétiques oraux (ex : metformine, repaglinide),
- o Phénytoïne (anticonvulsivant),
- o Méthotrexate (immunosuppresseur),
- o Diurétique épargneur de potassium,
- o Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine,
- o Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,
- o Paclitaxel
- o Pyriméthamine

La plupart de ces traitements sont déconseillés, voire contre-indiqués, durant la prise en charge d'une PAVM.

6) Quels sont les risques et les contraintes prévisibles ajoutés par la recherche ?

Les traitements du groupe contrôle administrés dans cette recherche sont déjà utilisés et recommandés dans ce type d'infection, et sont en général bien tolérés. Le traitement expérimental par cotrimoxazole est utilisé dans d'autres types d'infection (pulmonaire, urinaire...) et est en général très bien toléré.

Comme tout médicament, des effets indésirables peuvent survenir.

Vous trouverez ci-dessous une liste des effets indésirables les plus fréquemment observés.

- Risques liés à l'administration de cotrimoxazole : allergies, en particulier éruptions cutanées, troubles digestifs, modification du bilan sanguins : hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium), cytopénie (diminution des plaquettes / globules rouges ou blancs), hypoglycémie (diminution du taux de sucre).
- Risques liés à l'administration de β -lactamines : allergies, en particulier éruptions cutanées, intolérance digestive, diarrhées.
- Risques liés à l'administration de fluoroquinolones : douleurs musculaires, troubles sensoriels (vue, goût...), fatigue.

Risques liés aux procédures de la recherche :

- Risques liés à l'écouvillonnage rectal : sensation d'inconfort.
- Risques liés à la radiographie pulmonaire : Aucun
- Risques liés à la désescalade par cotrimoxazole : échec thérapeutique et rechute de la PAVM. Ces risques sont identiques dans le bras contrôle.

Contraintes liées à la recherche : La seule contrainte liée à la recherche est un appel téléphonique de suivi pour recueillir votre état de santé 28 jours et 90 jours après le début de votre participation si vous êtes sorti(e) de l'hôpital avant ces dates.

8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Si vous refusez de participer à cette recherche, votre prise en charge sera celle usuellement en vigueur dans le service pour la prise en charge des pneumonies acquise sous ventilation mécanique.

9) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation ?

- **Arrêt prématuré du traitement** : Si le traitement doit être stoppé, un autre traitement vous sera proposé.
- **Arrêt prématuré de la recherche** : En cas d'arrêt prématuré de la recherche, vous serez suivi par votre médecin selon la prise en charge habituelle de la pathologie qui est très proche de celle du protocole.
En cas d'arrêt prématuré de la recherche nous souhaiterions, si vous en êtes d'accord, collecter votre état de santé 28 jours et 90 jours après le début de votre participation.
- **Fin de la recherche s'il y a encore besoin d'un traitement** : Dans la recherche la durée de traitement est de 7 jours, dans certaines circonstances (bactéries difficiles à traiter, absence de signes de guérison clinique ...) le traitement peut être prolongé au-delà des 7 jours à la discrétion du médecin.

Le médecin du service de réanimation qui vous suit pourra décider à tout moment de l'arrêt de votre participation ; il vous en expliquera les raisons et cela ne changera en rien la qualité de votre prise en charge au sein du service.

10) Si vous participez, comment vont être traitées les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche à laquelle vous participez, un traitement de vos données personnelles est mis en œuvre par l'AP-HP, promoteur de la recherche, et responsable du traitement, pour permettre d'en analyser les résultats. Ce traitement est nécessaire à la réalisation de la recherche qui répond à la mission d'intérêt public dont est investie l'AP-HP en tant qu'établissement public de santé hospitalo-universitaire.

A cette fin, les données personnelles vous concernant recueillies dans le cadre de la recherche, seront codées et transmises au Promoteur ou aux personnes ou partenaires agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro d'enregistrement. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité (données pseudonymisées), être transmises aux autorités de santé françaises.

Vos données pourront être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne impose.

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement jusqu'à cinq ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Vos données seront ensuite archivées selon la réglementation en vigueur.

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi « Informatique et Libertés » modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données -RGPD). Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité (identifié en première page du présent document).

Vous pouvez vous opposer à tout moment à l'utilisation ultérieure de vos données auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

En cas de difficulté dans l'exercice de vos droits, vous pouvez saisir le Délégué à la Protection des données de l'AP-HP à l'adresse suivante : protection.donnees.dsi@aphp.fr ou au 01.40.27.19.94, qui pourra notamment vous expliquer les voies de recours dont vous disposez auprès de la CNIL. Vous pouvez également exercer votre droit à réclamation directement auprès de la CNIL par courrier à l'adresse suivante : 3 Pl. de Fontenoy, 75007 Paris (pour plus d'informations à ce sujet, rendez-vous sur le site www.cnil.fr).

Si vous décidez d'arrêter de participer à la recherche, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées conformément à la réglementation, et exclusivement pour les objectifs de cette recherche. En effet, leur effacement serait susceptible de compromettre la validité des résultats de la recherche. Dans ce cas, vos données ne seront absolument pas utilisées ultérieurement ou pour une autre recherche.

11) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

L'AP-HP a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique applicables aux recherches impliquant la personne humaine.

L'AP-HP a souscrit une assurance (**N° d'adhésion**) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDICINSURE dont l'adresse est Parc d'Innovation Bretagne Sud C.P.142 56038 Vannes Cedex.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche [*indiquer le nom du CPP*] le [*indiquer la date de la séance au format jj /mm /aaaa*] et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le [*indiquer la date au format jj /mm /aaaa*].

12) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des informations concernant votre santé ainsi que des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale. Dans ce cas, les données collectées jusqu'au retrait seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par l'AP-HP pour la recherche et soumises au secret professionnel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux en le demandant au médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec votre médecin et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion, si vous acceptez de poursuivre votre participation à la recherche vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT - PATIENT

Je soussigné(e), Mme, M. (rayer les mentions inutiles) _____ (nom, prénom)
accepte librement de participer à la recherche intitulée « **Efficacité du cotrimoxazole en désescalade thérapeutique pour le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique en réanimation. Essai multicentrique contrôlé randomisé de non infériorité.** » organisée par l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris et qui est proposée par le Docteur _____ (nom, prénom, téléphone), investigateur dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version du 1.1 du 23/06/2023 (5 pages m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- j'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- j'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- j'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués.

En cas d'arrêt prématuré, j'accepte que mon état de santé 28 jours et 90 jours après le début de ma participation soit recueilli dans le cadre de la recherche : Oui ☐ Non ☐ **[cocher la case]**

- j'ai été informé(e) que les données recueillies dans le cadre de la recherche peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je pouvais m'y opposer à tout moment

J'accepte que les données recueillies dans le cadre de la recherche soient réutilisées pour des recherches ultérieures : Oui ☐ Non ☐ **[cocher la case]**

- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- j'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- j'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 28 jours et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant la fin du suivi, sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

La personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Le médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, un exemplaire doit être conservé 15 ans l'investigateur par, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.