



Registre hospitalier de myocardites aiguës :
Évolution de la proportion de cas SARS-Cov-2 positifs pendant la pandémie
de Covid19, caractéristiques et pronostic des cas

MYOCOVID
RC31/20/0139

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (*catégorie 2 à risques et*
***contraintes minimales*)**

Version n°1.1 du 14/04/2020

Numéro ID-RCB: 2020-A00925-34

Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement de *source de financement*

Promoteur :

CHU TOULOUSE – Hôtel Dieu – 2, rue Viguerie – TSA 80035
31059 Toulouse cedex 9

Investigateur coordonnateur

Dr Delmas Clément
CHU Toulouse, Hôpital Rangueil
1 avenue Jean Poulhes
31059 Toulouse cedex 9

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 5.0 du 30/10/2017
du protocole-type du GIRCI SOHO



HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

| VERSION | DATE | RAISON DE LA MISE A JOUR |
|---------|------------|---------------------------|
| 1 | 06/04/2020 | Soumission CPP |
| 1.1 | 14/04/2020 | Modifications pour le CPP |
| 1.2 | 05.05.2020 | Modifications pour la SFC |
| | | |

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

**Registre hospitalier de myocardites aiguës :
Évolution de la proportion de cas SARS-Cov-2 positifs pendant la pandémie
de Covid19, caractéristiques et pronostic de cas**

MYOCOVID

Code promoteur : RC31/20/0139

| | | |
|---|---------------------------------------|--|
| <p>Promoteur</p> <p>CHU de TOULOUSE Hôtel Dieu 2, rue Viguerie TSA 80035 31059 TOULOUSE cedex 9 Tel : +33 (0)5 61 77 86 03 Fax : +33 (0)5 61 77 84 11 <i>drci.toulouse@chu-toulouse.fr</i></p> | <p>Fait à Toulouse,</p> <p>Le</p> | <p>Mme Odile SECHOY-BALUSSOU, Directrice de la Recherche et de l'Innovation <i>signature</i></p> |
| <p>Investigateur coordonnateur <i>Dr Clément Delmas</i> <i>CHU Toulouse, Hôpital Rangueil</i></p> <p>Tel : 05 61 32 24 26 Fax : 05 61 32 23 07 Courriel : <i>delmas.clement@chu-toulouse.fr</i></p> | <p>Fait à Toulouse</p> <p>Le</p> | <p>Dr Clément DELMAS <i>signature</i></p> |
| <p>Investigateur principal</p> <p><i>Nom :</i></p> <p><i>Centre :</i></p> <p><i>Numéro de centre :</i></p> | <p><i>Fait à</i></p> <p><i>Le</i></p> | <p><i>Signature</i></p> |



PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur/principal

Dr Clément DELMAS

delmas.clement@chu-toulouse.fr

Unité de Soins Intensifs de Cardiologie -
Equipe d'assistance cardiaque aigue et
chronique

CHU Rangueil – Toulouse

Co-investigateur

Pr Olivier Lairez

lairez.o@chu-toulouse.fr

Centre d'imagerie Cardiaque

CHU Toulouse Rangueil

Tel : 05.61.32.28.73

Institut Cardiomet

Chef de projet : Delphine Aravit

Tel : 05 61 32 23 37

aravit.d@chu-toulouse.fr

Unité de vigilance de la recherche clinique

Dr Pascale OLIVIER-ABBAL

*Service de pharmacologie médicale et
clinique & Direction de la Recherche, du
Développement et de l'Innovation*

CHU TOULOUSE

Tel : 05 61 14 59 98 (CRPV)

Tel : 05 61 77 85 56 (DRDI)

Promoteur

*CHU TOULOUSE – Hôtel Dieu –
2, rue Viguerie – TSA 80035
31059 Toulouse cedex 9*

*Responsable recherche : Dr Marie-
Elise LLAU*

Tel : 05 61 77 86 03

ARC réglementaire : Audrey TOMASIK

Tel : 05 61 77 85 97

Fax : 05 61 77 84 11

tomasik.a@chu-toulouse.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données

*Unité de Soutien Méthodologique à la
Recherche Clinique (USMR)*

Méthodologiste : Pr Vanina Bongard



Comité scientifique

- 1- PI: Dr C.Delmas (Cardiologie, CHU Toulouse)
- 2- coPI national : Pr O.Lairez (Cardiologie, CHU de Toulouse)
- 3- Responsables sous sections MYOCOVID :
 - Pédiatrie: Dr C.Karsenty (Cardiopédiatrie / Service de Cardiologie congénitale pédiatrique et adulte, Toulouse)
 - SRLF : Pr N.Aissaoui, (Médecine Intensive Réanimation, HEGP)
 - SFAR : Pr A.Ouattarra (Anesthésie-Réanimation cardiovasculaire, CHU Bordeaux)
 - GroupeUSIC de la SFC: Pr E.Puymirat (président du GroupeUSIC de la SFC, HEGP, Paris)
 - Groupe IC de la SFC : Pr N.Lamblin (président du Groupe IC de la SFC, Lille)
- 4- Autres membres du CS :
 - Pr Roubille.F, Unité de Soins Intensifs de Cardiologie, CHU Montpellier
 - Pr Bonello.L, Unité de Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Nord, AP-HM, Marseille
 - Dr Schurtz.G, Unité de Soins Intensifs de Cardiologie, CHRU Lille
 - Pr Galinier.M, Fédération Médicochirurgicale de Cardiologie, CHU Rangueil
 - Pr Minville.V, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Toulouse
 - Pr Trochu.JE, Cardiologie, CHU de Nantes



SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Page de signature du protocole | 3 |
| SOMMAIRE | 6 |
| 1. RESUME DE LA RECHERCHE | 9 |
| ABSTRACT | 13 |
| 1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES | 17 |
| 1.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS | 19 |
| 1.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES | 19 |
| 1.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE | 19 |
| 1.5. RETOMBEES ATTENDUES | 20 |
| 1.6. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION | 20 |
| 1.7. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE | 21 |
| 1.7.1 OBJECTIF PRINCIPAL | 21 |
| 1.7.2 OBJECTIFS SECONDAIRES | 21 |
| 2 CRITERES DE JUGEMENT | 22 |
| 2.1 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL | 22 |
| 2.2 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES | 22 |
| 3 CONCEPTION DE LA RECHERCHE | 23 |
| 3.1 SCHEMA DE LA RECHERCHE | 23 |
| 4 CRITERES D'ÉLIGIBILITE | 24 |
| 4.1 CRITERES D'INCLUSION | 24 |
| 4.2 CRITERES DE NON INCLUSION | 25 |
| 4.3 FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT | 25 |
| 5 TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S | 26 |
| 5.1 TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S AUTORISE(E)S | 26 |
| 5.1.1 <i>Médicaments auxiliaires</i> | 26 |
| 5.1.2 <i>Autres traitements/procédures</i> | 26 |
| 5.2 TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S INTERDIT(E)S | 26 |
| 6 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE | 27 |
| 6.1 CALENDRIER DE LA RECHERCHE | 27 |
| 6.2 TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT | 27 |
| 6.3 VISITE DE PRE-INCLUSION/INCLUSION | 28 |
| 6.3.1 <i>Recueil du consentement</i> | 28 |
| 6.3.2 <i>Déroulement de la visite</i> | 29 |
| 6.7 VISITES DE SUIVI | 31 |
| 6.8 VISITE DE FIN DE RECHERCHE, SUIVI A 1 AN | 32 |
| 6.9 CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS | 32 |
| 6.10 COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES | 32 |
| 7 GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES / EFFETS INDESIRABLES / INCIDENTS | 32 |
| 8 ASPECTS STATISTIQUES | 33 |
| 8.1 CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE | 33 |
| 8.2 METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES | 33 |
| 9 SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE | 34 |



| | | |
|-----------|--|-----------|
| 10 | DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE | 34 |
| 10.1 | ACCES AUX DONNEES | 34 |
| 10.2 | DONNEES SOURCE | 34 |
| 10.3 | CONFIDENTIALITE DES DONNEES | 34 |
| 11 | CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE | 35 |
| 11.1 | CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES | 35 |
| 11.2 | CONTROLE QUALITE | 35 |
| 11.3 | GESTION DES DONNEES | 35 |
| 11.4 | AUDIT ET INSPECTION | 36 |
| 12 | CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES | 37 |
| 13 | CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE | 39 |
| 14 | RAPPORT FINAL | 39 |
| 15 | REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION | 39 |
| 15.1 | COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES | 39 |
| 15.2 | COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS | 40 |
| 15.3 | CESSION DES DONNEES | 40 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 41 |
| | ANNEXES | 43 |



LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-------|---|
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| EvI | Evènement Indésirable |
| EvIG | Evènement Indésirable Grave |
| EIG | Effet Indésirable Grave |
| EIGI | Effet Indésirable Grave Inattendu |
| USIC | Unité de Soins Intensifs Cardiologiques |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| SIRS | Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique |
| MERS | Middle Est Respiratory Syndrom |
| USCI | Urgences de Soins Cardiologiques Intensifs |
| ICA | Insuffisance Cardiaque Aigue |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction |



1. RESUME DE LA RECHERCHE

| | |
|--|--|
| PROMOTEUR | <i>CHU Toulouse</i> |
| INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL | <i>Dr Clément Delmas</i> |
| TITRE | Registre hospitalier de myocardites aiguës : Evolution de la proportion de cas SARS-Cov-2 positifs pendant la pandémie de Covid19, caractéristiques et pronostic des cas |
| JUSTIFICATION / CONTEXTE | <p>A ce jour les effets du SARS-Cov-2 (Covid19) sur le myocarde et son rôle dans l'évolution vers la myocardite aiguë sont méconnus. La mortalité secondaire à la pandémie SARS-Cov-2 (Covid19) est évaluée à 2-8 %, avec une majorité de décès liée à la défaillance respiratoire induite ou à la décompensation d'un état morbide préexistant. En se basant sur les atteintes myocardiques connues de la grippe et du MERS notamment, et compte tenu des cas de morts subites rapportés, une atteinte inflammatoire myocardique soit secondaire à l'orage cytokinique, soit par atteinte virale directe de type myocardite est évoquée. La pandémie en cours de ce virus émergent est l'occasion d'évaluer la proportion des myocardites aiguës attribuable au SARS-Cov-2 (Covid19) et d'évaluer les présentations clinique, biologique, et en imagerie (échographie et IRM cardiaque) mais également le pronostic à court (30 jours) et long terme (1 an) grâce à un registre hospitalier prospectif multicentrique national des cas de myocardite aiguë.</p> |
| OBJECTIFS | <p><u>L'objectif principal</u> est d'estimer, sur une période de 6 mois, l'évolution de la proportion de cas SARS-Cov-2 positifs, parmi les patients hospitalisés pour myocardite aiguë en USIC ou service de réanimation (polyvalente, chirurgicale, ou médicale), dans l'un des 19 centres hospitaliers participant à l'étude.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Décrire parmi les patients SARS-Cov-2 positifs et négatifs de la cohorte de myocardites, les caractéristiques cliniques, biologiques, échographiques et IRM des myocardites aiguës.- Evaluer parmi les patients SARS-Cov-2 positifs et négatifs de la cohorte de myocardites, le pronostic à court (30 jours) et long terme (1 an) des myocardites aiguës.- Identifier les facteurs associés au pronostic à 30 jours |

| | |
|-------------------------------|---|
| | et 1 an des cas de myocardite aigue. |
| CRITERES DE JUGEMENT | <p>Critère de jugement principal : Proportion de cas SARS-Cov-2 positifs parmi les patients inclus (hospitalisés pour myocardite aigue).</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présentation clinique, biologique échocardiographique et IRM des myocardites aigues incluses - Pronostic à 30 jours : survenue de décès, arrêt cardio-circulatoire, choc cardiogénique, œdème aigu du poumon - Pronostic à 1 an : survenue de décès quelle qu'en soit la cause, nécessité de recours à une transplantation et/ou assistance chronique, une ré-hospitalisation pour cause cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, arythmies, ACR récupérés, , SCA), récurrence de myocardite, statut fonctionnel défini en fonction de la classe NYHA, données échocardiographiques |
| SCHEMA DE LA RECHERCHE | Registre hospitalier, prospectif, de tous les cas de myocardite aigue hospitalisés en USIC ou service de réanimation, dans les 19 centres hospitaliers français participant à l'étude, sur une période de 6 mois. |
| CRITERES D'INCLUSION | <p>Patient pris en charge en USIC ou service de réanimation (polyvalente, chirurgicale ou médicale) dans l'un des centres participant, pour un tableau de myocardite aigue (18) confirmée par une IRM myocardique et/ou un TDM cardiaque et/ou une biopsie myocardique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients âgés car ils semblent présenter les formes les plus sévères. - Les adolescents et jeunes adultes, populations les plus touchées par les myocardites virales - Les femmes enceintes, population potentiellement plus à risque notamment au cours du troisième trimestre du fait des changements neuro-hormonaux inhérents à la grossesse - Patients sous tutelle et curatelle - <u>Critères d'inclusion pédiatrique spécifique pour les enfants <6 ans</u> : patient pris en charge en USIC ou service de réanimation (polyvalente, chirurgicale ou |

| | |
|---|--|
| | <p>médicale) pour un tableau de myocardite aigue confirmée par le contexte, la clinique, le bilan biologique, l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque après avoir éliminé les diagnostics différentiels et/ou une IRM myocardique et/ou une biopsie myocardique.</p> <p>Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale. Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant ou son représentant et l'investigateur</p> |
| <p>CRITERES DE NON INCLUSION</p> | <p><i>Patient refusant de participer</i></p> |
| <p>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Identification des patients éligibles : Prise en charge de tout patient suspect de myocardite aigue comme recommandé sur une structure de niveau adapté (18) à la gravité du patient et aux diverses organisations locales (USIC ou réanimation) <ul style="list-style-type: none"> • Collecte du mode de présentation initial • Réalisation d'un examen clinique et paraclinique usuel avec ECG 17 dérivations, biologie standard et cardiologique et échocardiographie transthoracique usuelle • Exploration coronaire spécifique si nécessaire à la discrétion du médecin responsable du patient (coronarographie, coroTDM, autre). En l'absence d'imagerie coronaire dédiée, l'IRM systématique devra infirmer l'existence d'une coronaropathie sous-jacente. • Confirmation du diagnostic de myocardite aigue par réalisation d'une IRM myocardique au cours de l'hospitalisation la plus précocement possible (un TDM cardiaque ou dans de rares cas une biopsie myocardique pourront être une alternative à l'IRM) • Information du patient et inclusion du patient après consentement éclairé • Recherche systématique par PCR du Covid-19 dans le sang et dans un prélèvement oro-pharyngé en plus des bilans immunologiques, bactériologiques, virologiques et parasitaires usuels réalisés dans le cadre des soins |

| | |
|--|---|
| | <p>courants chez tout patient suspect de myocardite</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de forme fulminante ou ICA de novo ou choc cardiogénique selon les recommandations en vigueur : réalisation de biopsies endo-myocardiques avec examen anatomo-pathologique et réalisation des PCR virales usuelles + Covid 19 • Suivi à 30 jours téléphonique : statut vital du patient • Suivi clinique, biologique (NtproBNP, CRP et troponine) et échocardiographique à 1 an |
| TAILLE D'ETUDE | <p>Il s'agit d'un registre donc du recueil exhaustif de tous les cas correspondant aux critères de sélection durant la période de l'étude. L'effectif attendu est de 400 patients sur 19 centres.</p> |
| DUREE DE LA RECHERCHE | <p>Durée prévisionnelle de la période d'inclusion : 6 mois Durée de participation de chaque participant : 12 mois Durée prévisionnelle totale de la recherche : 18 mois</p> |
| ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES | <p>Le critère de jugement principal (proportion de cas SARS-Cov-2 positifs, parmi les patients hospitalisés pour myocardite aiguë) sera estimé avec un intervalle de confiance à 95%. Cette proportion sera évaluée à intervalle de temps réguliers, par exemple tous les mois, voire plus fréquemment si le nombre de patients inclus varie beaucoup d'une semaine à l'autre. Ainsi une courbe d'évolution pourra être tracée sur toute la période de la pandémie.</p> <p>En réponse aux objectifs secondaires, les critères de jugement catégoriels seront décrits par groupe (SARS-Cov-2 positifs et négatifs) en termes d'effectifs et de pourcentages avec un intervalle de confiance à 95%. Les critères de jugement continus seront décrits en termes de moyenne, d'écart type (en cas de distribution normale), de médiane, d'intervalle interquartile, de valeur minimale et maximale.</p> <p>Une modélisation reposant sur un modèle de régression logistique multivarié sera réalisée afin d'identifier les facteurs associés au pronostic à 30 jours et à un an. La présence d'une infection par le SARS-Cov-2 sera systématiquement introduite comme variable explicative.</p> |
| RETOMBEES ATTENDUES | <p>La meilleure connaissance de la part occupée par les myocardites aiguës secondaires au Covid 19 et leur caractérisation en termes de présentation clinique, d'évolution et de pronostic pourra aider la communauté médicale française mais également étrangère à mieux anticiper, rechercher et surveiller l'évolution de ces patients à risque de complications et de décès.</p> |



ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the 2020/05/04 under the n° NCT04375748.

Title: Hospital registry of acute myocarditis: evolution of the proportion of positive SARS-COV-2 cases during the Covid-19 pandemic, case characteristics and prognoses.

Acronym: “MYOCOVID”

This research will be conducted with the support of *nom de la firme pharmaceutique / source of grants (PHRC,...)*.

Brief summary: To date, the effects of SARS-Cov-2 (Covid-19) on the myocardium and the role it plays in the evolution towards an acute myocarditis are badly understood. The current pandemic of this emerging virus is an opportunity to assess the proportion of acute myocarditis attributable to SARS-Cov-2 (Covid-19) and to assess the clinical, biological and imaging presentations, by means of a national prospective multicentre hospital registry of cases of acute myocarditis.

Detailed description: Although research on the subject has only recently started developing, the links have already been described between SARS-Cov-2 infection, the severity of the clinical status, and the presence of risk factors or a history of cardiovascular disease (hypertension, diabetes, stroke, etc.). Additionally, depending on the series and definition used for cardiac injury (troponin elevation and/or natriuretic peptides), this concerns 7-29% of patients with a clear predominance in severe patients. The mechanisms behind these troponin elevations and cardiac injury are likely to be multiple and variable depending on clinical presentation, severity and patient history. A significant association was found between troponin elevation, and that of CRP and NtproBNP, suggesting an inflammatory part to this cardiac damage.

As with other coronaviruses, SARS-Cov-2 infection can cause massive release of pro-inflammatory cytokines which can lead to inflammation of the vascular wall. This can be the cause of true instability or even rupture of plaque (type 1 infarction) but can also be responsible for tissue hypoxia without rupture of plaque causing myocardial pain (infarction type 2). In addition, there may be a real myocardial inflammation causing acute myocarditis, secondary to the cytokine storm or direct damage to the myocardium by the virus itself. In case of acute coronary syndrome presentation, a coronary exploration should be realized to highlight or eliminate a type 1 infarction, but it is clearly difficult to distinguish between a type 2 suffering (no viral attack direct but suffering from hypotension or hypoxia for example) and inflammatory myocardial damage with or without direct viral myocardial damage (myocarditis).

In the context of the viral pandemic at Covid19, although few data exist, it is legitimate to consider the possibility of true arrays of acute inflammatory myocarditis or by direct viral attack which could thus modify the natural history and the prognosis of patients, thus justifying a dedicated diagnosis and treatment.

Our primary objective was to assess the proportion of positive SARS-Cov-2 cases among the patients included (hospitalized for acute myocarditis). During the study period, this proportion will be assessed at regular intervals, for example every month, or more frequently if the number of patients included varies substantially from one week to another. This will make it possible to trace a development curve for the entire period of the pandemic.



Our secondary objectives were (1) to describe the clinical, biological and imaging characteristics of the acute myocarditis among the positive and negative SARS-Cov-2 patients of the myocarditis cohort; (2) to assess the short-term (30 days) and long-term (1 year) prognosis of the acute myocarditis among the positive and negative SARS-Cov-2 patients of the myocarditis cohort and (3) to identify the factors associated with a 30-day and 1-year prognosis of cases of acute myocarditis.

Primary outcome: Estimate at hospital discharge, over a period of 6 months, the evolution of the proportion of positive SARS-COV-2 cases among patients hospitalized for acute myocarditis in Intensive Cardiac Care Unit or Intensive Care Unit (polyvalent, surgical or medical), in the 19 hospitals participating in the study.

Secondary outcomes:

- Describe the clinical, biological and ultrasound characteristics of the acute myocarditis among the positive and negative SARS-Cov-2 patients of the myocarditis cohort.
- Assess the short-term (30 days) and long-term (1 year) prognosis of the acute myocarditis among the positive and negative SARS-Cov-2 patients of the myocarditis cohort.
- Identify the factors associated with a 30-day and 1-year prognosis of cases of acute myocarditis.
- Initial myocarditis presentation: Clinical history and parameters on admission
 - o Biological parameters on admission and during the treatment (notably, troponinemia, NtproBNP, CRP).
 - o Echocardiographic parameters: Volumes, diameters, ventricular diastolic and systolic functions; Left atrium volume; Maximum velocity of tricuspid valve insufficiency; Presence and quantification of a valvular regurgitation; Presence of a pericardial effusion
 - o Cardiac MRI parameters: Ventricular volumes and diameters (systole/diastole); Longitudinal deformation of left and right ventricles; Total volume of left ventricular oedema; Quantification of T2 before contrast agent; Quantification of T1 before contrast agent; Perfusion anomalies; Total volume of early left ventricular alteration; Total volume of late left ventricular alteration; Quantification of T1 after contrast agent; Presence of a pericardial effusion
- The 30-day prognosis will be defined in function to the outcome:
 - A death, whatever the cause
 - A cardiovascular arrest with recovery
 - A cardiogenic shock
 - An acute lung oedema
 - One of the events cited above
- The 1-year prognosis will be defined in function to the outcome:
 - o A death, whatever the cause
 - o The need to resort to transplantation and/or chronic assistance,
 - o A rehospitalization for cardiovascular reasons (heart failure, painful relapse, recovered cardiac arrest, myocarditis relapse, ACS)
 - o A myocarditis relapse



- One of the events cited above
- The 1-year prognosis will also be defined in function to the NYHA class

Study design: A prospective hospital registry of all the cases of acute myocarditis hospitalized in ICCU or ICU in the 19 French hospitals participating in the study, over a period of 6 months.

Eligibility criteria:

- **Inclusion criteria:** Patients treated in ICCU or ICU (polyvalent, surgical or medical), in one of the participating hospitals, for symptoms of acute myocarditis confirmed by a myocardial MRI and/or a CT scan and/or a myocardial biopsy.

It seems important to include elderly patients who may be under guardianship or curatorship since these patients seem to present the most severe forms. Additionally, the populations most affected by viral myocarditis are generally adolescents and young adults, which justifies including them in the study too. Pregnant women are a population at potentially greater risk, particularly during the third trimester because of the neuro-hormonal changes inherent in pregnancy. This justifies trying to implement our knowledge through this observational study.

- **Non inclusion criteria:** Refusal to participate

Interventions:

Routine care:

Hospitalization of all patients with suspected acute myocarditis.

- Performing routine clinical and paraclinical tests with ECG, standard biology and cardiology tests, and routine transthoracic echocardiography
- Specific coronary exploration if necessary, at the discretion of the doctor responsible for the patient (angiogram, cardiac CT scan, other). In the absence of specific cardiac imaging, MRI should disprove the existence of an underlying coronary artery disease.

Confirmation of the diagnosis of acute myocarditis by performing a myocardial MRI during the hospitalization as early as possible (a cardiac CT-scan and/or endomyocardial biopsies could be an alternative to the MRI)

Patient information and inclusion of patients having given their informed consent

Examinations for the research:

Systematic research by PCR for Covid-19 in the blood and in an oro-pharyngeal swab, in addition to the usual immunologic, bacteriological, viral and parasitic tests carried out as part of the routine care of all patients with suspected myocarditis.

A 30-days phone call follow-up (vital status) and a systematic 1-year follow-up will be realized (clinic, biology, TTE, +/- MRI)

Number of subjects: 400 patients in 19 centers.

Statistical analysis: The primary endpoint (proportion of positive SARS-Cov-2 cases among patients hospitalized for acute myocarditis) will be estimated with a 95% confidence interval. This proportion will be assessed at regular time intervals, for example every month, or even more



frequently if the number of patients included varies greatly from week to week. Thus, an evolution curve can be drawn over the entire period of the pandemic.

In response to the secondary objectives, the categorical endpoints will be described by group (positive and negative SARS-Cov-2) in terms of numbers and percentages with a 95% confidence interval. The continuous judgment criteria will be described in terms of mean, standard deviation (in the case of normal distribution), median, interquartile range, minimum and maximum value.

Modeling based on a multivariate logistic regression model will be performed to identify factors associated with the 30-day and 1-year prognosis. The presence of SARS-Cov-2 infection will be systematically introduced as an explanatory variable. The modeling will be preceded by a bivariate analysis. Variables, considered according to the data in the literature as being potential predictive parameters of the prognosis, will be tested with regard to the 30-day and then one-year prognosis, using standard association tests according to their conditions of application (test Chi 2 or Fisher's exact test for categorical variables and Student's test or Mann Whitney test for continuous variables). The prognosis will be defined as detailed (secondary judgment criteria). Patients, either deceased, or having presented one of the events listed to define the 30-day and one-year prognosis, will be classified in the "poor prognosis" category. Patients who have not experienced any of these events will be classified as "favorable prognosis". A logistic regression model will be constructed at each time (30 days and one year), with the "prognosis" variable as the dependent variable, and the SARS-Cov2 infection as the main explanatory variable. The other potential explanatory variables will be identified from the results of the bivariate analysis (variables related to the prognosis at the 20% error threshold) and will be selected according to a step-by-step procedure allowing only variables to be kept significantly linked to prognosis at the 5% error threshold. The calibration of the model will be evaluated by Hosmer and Lemeshow statistics. Its discrimination by the estimation of C-statistics.

Conditions: Acute myocarditis

Key-words: Covid19, Myocarditis, Epidemiology, Prognosis, Mortality

1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Les premiers cas d'infection à coronavirus 2019 (CoVID-19) ont été rapportés en Chine en décembre 2019 (1), avec par la suite une rapide dissémination à travers le monde à l'origine à ce jour d'une pandémie devenue une urgence sanitaire internationale reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé début mars 2020 (2). L'agent pathogène identifié est un nouveau coronavirus enveloppé à ARN qui a été dénommé coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère de type 2 (SARS-Cov-2) (3). L'évolution clinique de l'infection à SARS-Cov-2 est caractérisée par des symptômes respiratoires associant fièvre, toux, fatigue et des complications secondaires à la pneumopathie et au syndrome de détresse respiratoire aigu sévère qui peuvent l'accompagner (4). Rapidement, des liens entre infection à SARS-Cov-2, gravité du tableau clinique, et présence de facteurs de risque ou d'antécédents cardiovasculaires ont été décrits. Ainsi des antécédents d'hypertension artérielle, de pathologie cérébro-cardiovasculaire et de diabète sont retrouvés dans respectivement 17,1%, 16,4% et 9,7% des cas de Covid-19 dans une méta-analyse de 1527 patients (5). Ces antécédents cardiovasculaires et métaboliques étaient 2 à 3 fois plus fréquents chez les patients sévères hospitalisés en réanimation.

Par ailleurs, selon les séries et la définition utilisée pour l'atteinte cardiaque (élévation de la troponine et/ou des peptides natriurétiques), celle-ci concernerait 7-29% des patients. Alors que les premières séries publiées ne rapportaient aucune donnée spécifique à l'atteinte cardiaque en termes de biologie ou d'imagerie (troponinémie, peptides natriurétiques, fraction d'éjection,...) (6-7), les séries suivantes, ont pu mettre en évidence une élévation des marqueurs biologiques de souffrance myocardique : une élévation de la troponine était retrouvée chez environ 10-12% des patients, avec une nette prédominance chez les patients graves de réanimation (4% parmi les cas simples contre 31% des cas en réanimation) (8); le NT-proBNP est élevé dans 10 à 30% des cas d'autant qu'il s'agit de patients graves de réanimation (9).

Deux articles chinois récents issus du Wuhan épicode initial de la pandémie, se sont intéressés au lien entre l'atteinte cardiaque du SARS-Cov2 et son pronostic (10-11). Dans leurs séries respectives de patients Covid19 prouvés par Rt-PCR, Shi et al (n= 416) et Guo et al (n=187) rapportent une élévation de troponine chez 19.7 et 27.8% des patients. De manière intéressante, ces deux équipes rapportent une mortalité significativement plus élevée dans le groupe de patients avec élévation de troponinémie (51.2 vs 4.5% pour Shi et al ; 59.6 vs 8.9% pour Guo et al). Par ailleurs il est intéressant de noter que la mortalité la plus élevée était retrouvée chez les patients avec élévation de troponine et pathologie cardiovasculaire connue (69.4%) même si une élévation de troponine isolée sans pathologie cardiovasculaire restait associée à une mortalité considérable (37.5%) (11).

Les patients à risque d'atteintes cardiaques étaient quelles que soient les études, plus âgés, présentaient plus d'hypertension artérielle, de pathologie coronaire, d'insuffisance cardiaque et de diabète. Ils présentaient également des signes biologiques de syndrome inflammatoire plus marqué (CRP, PCT et leucocytes plus élevés) (10-11). De plus ces patients étaient plus à risque de mauvaise évolution notamment vers le SDRA, nécessitant une prise en charge en soins intensifs ou encore le recours à la ventilation mécanique (10-11).

Lors des épidémies de grippe saisonnière l'atteinte cardiaque est classiquement décrite dans 10-12% des cas et augmente chez les patients les plus graves (12). L'atteinte myocardique semble aussi fréquente et grave qu'il s'agisse d'une grippe A ou B, alors qu'il existe par ailleurs une tendance à des formes respiratoires plus graves en cas de grippe A (plus de réanimation et plus de ventilation mécanique invasive), sans cependant d'impact significatif sur le pronostic précoce (13)

Les mécanismes à l'origine de ces élévations de troponine et de l'atteinte cardiaque sont probablement multiples et variables en fonction des présentations cliniques, de leur gravité et des antécédents des patients. Il est intéressant de relever que Guo et al ont pu mettre en évidence une association significative entre l'élévation de la troponine et celles de la CRP et du NtproBNP laissant supposer une part inflammatoire à ces souffrances cardiaques (11).



Comme avec les autres coronavirus, l'infection à SARS-Cov-2 peut être à l'origine d'un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires qui peuvent entraîner une inflammation de la paroi vasculaire (14). Celle-ci peut être à l'origine d'une véritable instabilité voire rupture de plaque (infarctus de type 1) mais peut aussi être également responsable d'une hypoxie tissulaire sans rupture de plaque à l'origine d'une souffrance myocardique (infarctus de type 2). Par ailleurs il peut exister une véritable inflammation myocardique à l'origine d'une myocardite aigue, secondaire à l'orage cytokinique ou à une atteinte directe du myocarde par le virus lui-même (14). Devant un tableau évocateur clinique et électrocardiographique, une exploration coronaire permettra facilement de mettre en évidence ou d'éliminer un infarctus de type 1, mais il est clairement difficile de faire la part des choses entre une souffrance de type 2 (pas d'atteinte virale directe mais souffrance sur hypotension ou hypoxie par exemple) et une atteinte inflammatoire du myocarde avec ou sans atteinte directe virale du myocarde (myocardite) (15). A ce jour à notre connaissance, aucune mise en évidence directe du virus dans le myocarde n'a été rapportée. Dans le contexte de pandémie virale à Covid19, bien que peu de données existent, il est légitime d'envisager la possibilité de véritables tableaux de myocardite aigue inflammatoire ou par atteinte virale directe (16-17) qui pourraient ainsi modifier l'histoire naturelle et le pronostic des patients, justifiant ainsi un diagnostic et une prise en charge dédiés.



1.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

Nous faisons l'hypothèse que l'infection par le SARS-Cov2 peut être fréquente parmi les cas de myocardite aigue hospitalisés, et que les caractéristiques et le pronostic de ces myocardites peut différer de ce qui est décrit pour les myocardites d'une autre origine. Compte tenu de l'émergence d'une pathologie nouvelle pour laquelle les données disponibles sont encore extrêmement limitées, il est important de mettre en place des dispositifs d'enregistrement systématique de données descriptives et pronostiques. Ainsi, nous proposons la mise en place d'un registre hospitalier de myocardites aiguës, afin de déterminer, durant la pandémie de Covid-19, la dynamique d'évolution de la proportion de cas liés à une infection par le SARS-Cov2, et de décrire les caractéristiques et le pronostic des patients.

1.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Devant une pathologie nouvelle, le registre est l'outil épidémiologique de choix permettant de collecter, sans sélection d'une population ayant des caractéristiques spécifiques, des données descriptives et pronostiques permettant de progresser dans la connaissance de la maladie. La notion d'exhaustivité du recueil est importante, nous conduisant à proposer une entrée dans le registre pour tous les patients, y compris ceux et celles sous tutelle ou curatelle (souvent des personnes âgées particulièrement concernées par les formes graves de la maladie), les femmes enceintes (également population à risque) et les enfants, puisque des formes pédiatriques existent. Le registre que nous proposons de mettre en place est un registre hospitalier de myocardites quelle qu'en soit l'étiologie, de façon à pouvoir identifier la proportion de myocardite à SARS-Cov2 dans l'ensemble des myocardites hospitalisées.

Les données recueillies comprennent des données permettant de caractériser sur le plan clinique, biologique et par imagerie, les formes SARS-Cov2 + de myocardites, et des données pronostiques à court (30 jour) et long terme (1 an). Ce recueil permettra l'identification de variables pronostiques permettant de mieux identifier les patients à plus haut risque de décès (pronostic à court terme) ou de séquelles à long terme.

1.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Il n'y a aucun risque supplémentaire pour le patient inclus dans l'étude, tous les examens seront réalisés dans le cadre des soins habituels exceptés :

- Recherche systématique par PCR du Covid-19 dans le sang et dans un prélèvement oro-pharyngé en plus des bilans immunologiques, bactériologiques, virologiques et parasitaires usuels réalisés dans le cadre des soins courants chez tout patient suspect de myocardite.
- En cas de forme fulminante ou insuffisance cardiaque aigue de novo ou choc cardiogénique selon les recommandations européennes en vigueur (18) = réalisation de biopsies endomyocardiques avec examen anatomo-pathologique et réalisation des PCR virales usuelles dans le cadre des soins courants + Covid 19 dans le cadre de la recherche.

Dans le contexte de l'épidémie actuelle, une recherche systématique et précoce d'une infection par le SARS-Cov2 peut constituer un bénéfice pour la prise en charge du patient.

L'investigateur coordonnateur/principal doit constamment surveiller, évaluer et documenter les risques et doit s'assurer qu'ils pourront être gérés de manière satisfaisante.



1.5. RETOMBÉES ATTENDUES

La mortalité secondaire à la pandémie SARS-Cov-2 (Covid19) est évaluée à 2-8 % dont une majorité est liée à la défaillance respiratoire induite ou à la décompensation d'un état morbide préexistant. En se basant sur les atteintes myocardiques connues de la grippe, du MERS et des autres coronavirus, et au vu des cas de morts subites rapportés, une atteinte myocardique inflammatoire (myocardite aiguë) indirecte par le SIRS associé ou directe virale est évoquée. La meilleure connaissance de la part occupée par les myocardites aiguës secondaires au Covid 19 et leur caractérisation en termes de présentation clinique, d'évolution et de pronostic pourra aider la communauté médicale française mais également étrangère à mieux anticiper, rechercher et surveiller l'évolution de ces patients à risque de complications et de décès.

1.6. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION

Tous les bilans seront réalisés en soins courants, aucune intervention supplémentaire ne sera réalisée sur les patients. Dans le contexte épidémique actuel, la réalisation systématique d'une PCR pour recherche de SARS-Cov2 apparaît également quasiment comme du soin courant et sera réalisé au cours du bilan sanguin systématique. Seule la réalisation d'un prélèvement oropharyngé en dehors de symptômes évocateurs de Covid est liée lors la phase initiale hospitalière à la recherche avec un niveau d'invasivité très faible.

Dans le cadre du suivi, la visite à 1 an comprendra la réalisation d'un bilan sanguin veineux spécifique à la recherche visant à évaluer le NtproBNP, la troponine et la CRP.



1.7. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1.7.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Estimer, sur une période de 6 mois, l'évolution de la proportion de cas SARS-Cov-2 positifs, parmi les patients hospitalisés pour myocardite aigue en USIC ou service de réanimation (polyvalente, chirurgicale, ou médicale), dans l'un des centres hospitaliers participant à l'étude.

1.7.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Décrire parmi les patients SARS-Cov-2 positifs et négatifs de la cohorte de myocardites, les caractéristiques cliniques, biologiques, échographiques et IRM des myocardites aiguës.
- Evaluer parmi les patients SARS-Cov-2 positifs et négatifs de la cohorte de myocardites, le pronostic à court (30 jours) et long terme (1 an) des myocardites aiguës.
- Identifier les facteurs associés au pronostic à 30 jours et 1 an des cas de myocardite aigue.

2 CRITERES DE JUGEMENT

2.1 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Proportion de cas SARS-Cov-2 positifs parmi les patients inclus (hospitalisés pour myocardite aigue). Durant la période de l'étude, cette proportion sera évaluée à intervalle de temps réguliers, par exemple tous les mois, voire plus fréquemment si le nombre de patients inclus varie beaucoup d'une semaine à l'autre. Ainsi une courbe d'évolution pourra être tracée sur toute la période de la pandémie.

2.2 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Réponse au premier objectif secondaire :

Afin de décrire la présentation des myocardites, les paramètres suivants seront recueillis et analysés à l'admission et au cours de la prise en charge initiale :

- Paramètres cliniques : Douleur thoracique ; Dyspnée ; Lipothymie-syncope ; Pression artérielle ; Fréquence cardiaque ; Fréquence respiratoire ; Signes d'insuffisance cardiaque droits et gauches ; Signes de malperfusion : marbrures, confusion, oligoanurie ; Saturation en air ambiant.
- Paramètres biologiques : Troponinémie à l'admission, pic de troponinémie, troponinémie à la sortie hospitalière ; NtproBNP à l'admission et à la sortie hospitalière ; Fonction rénale et hépatique à l'admission ; Numération formule sanguine à l'admission ; CRP à l'admission et au pic ; Lactate artériel à l'admission et au pic si réalisé.
- Paramètres échocardiographiques : Volumes et diamètres (systole/diastole) ventriculaires gauches ; Déformation longitudinale du ventricule gauche ; Fonction diastolique du ventricule gauche ; Fonction systolique du ventricule droit ; Diamètre diastolique du ventricule droit ; Déformation longitudinale du ventricule droit ; Volume de l'oreillette gauche ; Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide ; Présence et quantification d'une régurgitation valvulaire ; Présence d'un épanchement péricardique
- Paramètres IRM cardiaque : Volumes et diamètres (systole/diastole) ventriculaires gauches et droits ; Déformation longitudinale des ventricules gauche et droit ; Volume total d'œdème ventriculaire gauche ; Quantification du T2 avant produit de contraste ; Quantification du T1 avant produit de contraste ; Anomalies de perfusion ; Volume total de rehaussement précoce ventriculaire gauche ; Volume total de rehaussement tardif ventriculaire gauche ; Quantification du T1 après produit de contraste ; Présence d'un épanchement péricardique.

Réponse aux deuxième et troisième objectifs secondaires :

Le pronostic à 30 jours sera défini en fonction 1) du taux de mortalité totale à 30 jours et 2) de la survenue de l'un des événements suivant dans les 30 jours :

- Décès quelle qu'en soit la cause
- Arrêt cardio-circulatoire récupéré
- Choc cardiogénique



- Oedème aigu du poumon
- Le pronostic à 1 an sera défini en fonction 1) du taux de mortalité totale entre 0 et 12 mois, du statut fonctionnel (classe NYHA et données échocardiographiques) à 12 mois et 3) en fonction de la survenue de l'un des événements suivants au cours des 12 mois post inclusion :
 - Décès quel qu'en soit la cause
 - Nécessité de recours à une transplantation et/ou assistance chronique,
 - Ré-hospitalisation pour cause cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, arythmies, ACR récupérés, SCA)
 - Récidive de myocardite

3 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

3.1 SCHEMA DE LA RECHERCHE

Registre hospitalier, prospectif, multicentrique de tous les cas de myocardite aiguë hospitalisés en USIC ou service de réanimation, dans les 19 centres hospitaliers français participant à l'étude, sur une période de 6 mois.

4 CRITERES D'ÉLIGIBILITE

4.1 CRITERES D'INCLUSION

- Patient pris en charge en USIC ou service de réanimation (polyvalente, chirurgicale ou médicale) dans l'un des centres participants, pour un tableau de myocardite aigue (18) confirmée par une IRM myocardique et/ou un TDM cardiaque et/ou une biopsie myocardique.
 - Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
 - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant ou son représentant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).
- Les données sur la myocardite à Covid19 sont rares quelles que soient les populations concernées. Ce travail est un travail observationnel visant à caractériser ces atteintes au sein de la population générale. Ainsi il apparait important d'inclure les patients âgés potentiellement sous tutelle/curatelle puisque ce sont les patients qui semblent présenter les formes les plus sévères. Par ailleurs les adolescents et jeunes adultes sont les populations usuellement les plus touchées par les myocardites virales, ce qui justifie de les inclure également. Les femmes enceintes sont une population potentiellement plus à risque notamment au cours du troisième trimestre du fait des changements neuro-hormonaux inhérents à la grossesse, ce qui justifie d'essayer d'implémenter nos connaissances par cette étude observationnelle.
- **Spécificités pédiatriques :** L'ensemble du déroulé de la recherche est superposable chez le grand enfant et l'adolescent qui représentent la majorité des cas pédiatriques de myocardite (19). Le diagnostic de myocardite chez l'enfant est un challenge puisque les symptômes et l'examen clinique sont souvent aspécifiques (20). Néanmoins, l'IRM cardiaque n'est pas couramment utilisée chez les enfants de moins de 6 ans. En effet elle requière une anesthésie générale et son accessibilité pédiatrique est incomplète (21). De plus sa sensibilité et spécificité chez l'enfant n'ont pas été évaluées (22). Dans la pratique courante le diagnostic chez le nourrisson et l'enfant en bas âge repose sur un faisceau d'argument : clinique, biologique, électrique et échographique (21). La plupart des diagnostics différentiels chez le nourrisson et le jeune enfant sont éliminés par l'échographie puisqu'il s'agit principalement des obstacles du cœur gauche, des anomalies de naissance de coronaire et des cardiomyopathies. Pour différencier d'une cardiomyopathie, c'est la présence d'une réplication virale (dans le sang, ou oro-pharyngé), d'une poussée inflammatoire ou la prise de toxique qui permettent d'orienter le diagnostic vers une myocardite. Les maladies métaboliques sont également à éliminer par un bilan clinique extra-cardiologique et un bilan biologique comprenant une glycémie, la recherche de corps cétoniques, le dosage des lactates, une chromatographie des acides organiques, un profil des acylcarnitines, le dosage de la carnitine total et libre (22). La biopsie myocardique, invasive, est comme chez l'adulte rarement pratiquée, et non recommandé en



dessous de 10 kg (22). Néanmoins en cas d'assistance circulatoire celle-ci est parfois associée à une biopsie myocardique (en cas de décharge gauche associée ou d'assistance centrale) pouvant confirmer le diagnostic de myocardite aigue. Ainsi le critère d'inclusion incluant l'IRM pour confirmer la myocardite ne sera que rarement utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans.

- Critères d'inclusion pédiatrique (enfant < 6 ans) : patient pris en charge enUSIC ou service de réanimation (polyvalente, chirurgicale ou médicale) pour un tableau de myocardite aigue confirmée par le contexte, la clinique, le bilan biologique, l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque après avoir éliminé les diagnostics différentiels et/ou une IRM myocardique et/ou une biopsie myocardique.

4.2 CRITERES DE NON INCLUSION

Patient refusant de participer

4.3 FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT

Le groupeUSIC a été récemment à l'origine du registre FRENSHOCK (PI : Dr C.Delmas, CHU Toulouse) sur le choc cardiogénique, registre qui a permis d'inclure en 6 mois 772 patients sur 48 centres en France, en faisant ainsi le plus grand registre de chocs cardiogéniques toutes causes confondues à ce jour (23)

Nous attendons entre 15 et 30 patients avec myocardite par centre sur une durée de 6 mois et au total, environ 400 patients sont attendus.

Nous pourrions donc inclure environ 4 patients/ mois / centre



5 TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S

5.1 TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S AUTORISE(E)S

5.1.1 MEDICAMENTS AUXILIAIRES

Il n'y a aucun traitement spécifique à la recherche. Les patients seront pris en charge selon les recommandations usuelles par l'équipe médicale responsables d'eux.

5.1.2 AUTRES TRAITEMENTS/PROCEDURES

Non applicable

5.2 TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S INTERDIT(E)S

Non applicable

.

6 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

6.1 CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Durée prévisionnelle de la période d'inclusion : 6 mois
- Durée de participation de chaque participant : 1 an
- Durée prévisionnelle totale de la recherche: 18 mois

6.2 TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

| | Pré inclusion T0-30Jours | Inclusion T 0 | Visite de sortie hospitalière | Suivi clinique téléphonique 30 jours | Suivi clinique 1 an |
|---|-----------------------------|------------------|----------------------------------|--|------------------------|
| Consentement éclairé | ✓ (R) | | | | |
| Antécédents et facteurs de risques | ✓ (R) | | | | |
| Examen clinique¹ | ✓ (S) | ✓ (S) | ✓ (S) | | ✓ (S) |
| Bilan biologique² | ✓ (S) | ✓ (S) | ✓ (S) | | |
| Echocardiographie³ | ✓ (S) | | | | ✓ (R) |
| Coronarographie et coroscaner | ✓ (S) | | | | |
| ECG | ✓ (S) | | | | ✓ (S) |
| IRM cardiaque* | ✓ (S) | | | | (✓) (S) |
| Statut vital | | | | ✓ (R) | ✓ |
| Biologie de suivi⁴ | | | | | ✓ (R) |
| Recherche infection covid-19⁵ | | ✓ | | | |
| Recueil des traitements reçus en hospitalisation | | | ✓ (R) | ✓ (R) | ✓ (R) |
| Recueil évènements indésirables** | | | ✓ (R) | ✓ (R) | ✓ (R) |

(✓) = optionnel et non obligatoire

(R) Examens réalisés dans le cadre de la Recherche

(S) Examens réalisés dans le cadre du soin

* Examen à réaliser entre 3 et 12 mois après la visite de sortie hospitalière

** Uniquement ceux nécessaires pour répondre aux critères de jugement

¹Examen clinique : Statut fonctionnel (classification NYHA), PA, FC, signes d'insuffisance cardiaque gauche et droit pour les visites de pré-inclusion, inclusion et sortie hospitalière. Classification NYHA uniquement pour la visite de suivi à 1 an.

²Bilan biologique : BES, Bilan hépatique, CRP, NFS, troponinémie, Nt proBNP, CRP, biopsies endomyocardiques si besoin, sérologies bactériennes et virales

³Echocardiographie: fonctions VG et VD diastolique et systolique, valvulopathie, troubles de la cinétique segmentaire, épanchement péricardique

⁴Biologie de suivi : NtproBNP, CRP et troponine

⁵ Par PCR et prélèvement oro-pharyngé

La visite à 30j est effectuée par téléphone par un médecin investigateur ou attaché de recherche clinique

La visite à 1 an est effectuée en consultation par un médecin investigateur de l'étude (cardiologue usuellement).



6.3 VISITE DE PRE-INCLUSION/INCLUSION

6.3.1 RECUEIL DU CONSENTEMENT

Lors de la visite de pré-inclusion/inclusion, le médecin investigateur informe le participant ou un tiers et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche et vérifie les critères d'éligibilité.



6.3.2 DEROULEMENT DE LA VISITE

La visite de pré-inclusion/inclusion est assurée par le médecin investigateur. La visite de pré-inclusion a lieu entre dans les 48 h suivant le diagnostic de myocardite (ce délai peut être étendu à 30 jours dans l'attente d'un examen indispensable de type IRM cardiaque par exemple) avant la visite d'inclusion.

- Dans le cadre des soins courant, la Prise en charge de tout patient suspect de myocardite aigue comme recommandé sur une structure de niveau adapté (18) à la gravité du patient et aux diverses organisations locales (USIC ou réanimation) est réalisée comme suit :
 - Collecte du mode de présentation initial
 - Réalisation d'un examen clinique et paraclinique usuel avec ECG 17 dérivations, biologie standard et cardiologique et échocardiographie transthoracique usuelle
 - Exploration coronaire spécifique si nécessaire à la discrétion du médecin responsable du patient (coronarographie, coroTDM, autre). En l'absence d'imagerie coronaire dédiée, l'IRM systématique devra infirmer l'existence d'une coronaropathie sous-jacente.
 - Confirmation du diagnostic de myocardite aigue par réalisation d'une IRM myocardique au cours de l'hospitalisation la plus précocement possible (un TDM cardiaque ou dans de rares cas une biopsie myocardique pourront être une alternative à l'IRM)

Dans le cadre de cette recherche, seront éligibles tous les patients dont le diagnostic de myocardite aigue est confirmé par les examens ci-dessus. Tous les résultats de ces différents examens seront collectés dans le cadre de la recherche.

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant).

La visite d'inclusion consiste en un examen biologique : Recherche systématique par PCR du Covid-19 dans le sang et dans un prélèvement oro-pharyngé en plus des bilans immunologiques, bactériologiques, virologiques et parasitaires usuels réalisés dans le cadre des soins courants chez tout patient suspect de myocardite (Figure 1)

- En cas de forme fulminante ou ICA de novo ou choc cardiogénique selon les recommandations en vigueur = réalisation de biopsies endo-myocardiques avec examen anatomo-pathologique et réalisation des PCR virales usuelles + Covid 19.

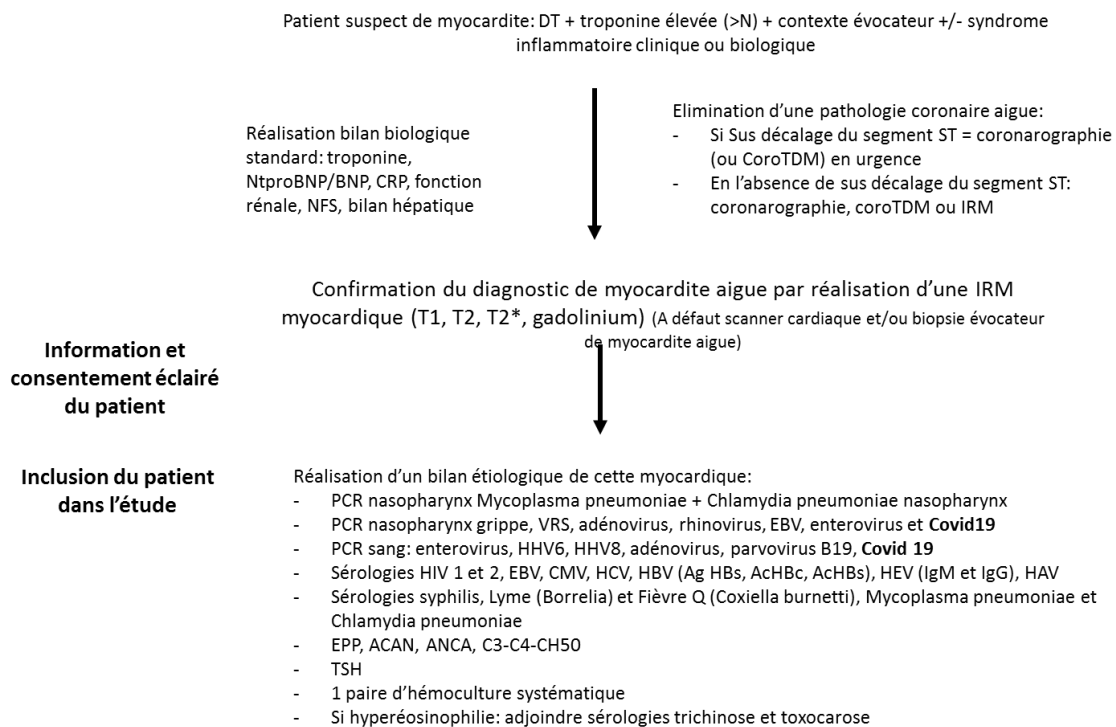


Figure 1 : Déroulement de la prise en charge d'un patient dans la pratique courante

- Collecte de données hospitalières :
 - Cycle de troponine ultra-sensible jusqu'au pic (H0, H6 ; H12) puis 1/j jusqu'à au moins décroissance < 25% pic.
 - Durée de séjour en USIC et/ou réanimation, durée de séjour hospitalière
 - Traitements reçus en hospitalisation : diurétiques, IEC/ARA2, bêtabloquants, anti-inflammatoires, traitement anti-viral, traitement immunosupresseurs
 - Recours à un support ventilatoire non invasif (VNI, Optiflow) ou invasif (intubation orotrachéale) avec date de début et de fin
 - Traitement durant l'hospitalisation
 - Recours à un support vasopresseurs et/ou inotropes (date de début et de fin)
 - Recours à une assistance rénale (type, date début et de fin)
 - Recours à une assistance cardio-circulatoire (type, date de début et de fin)
 - Implantation de pacemaker et/ou défibrillateur automatique implantable
 - Complications hospitalières
 - Arrêt cardio-circulatoire récupéré + date
 - Arythmies ventriculaires et supraventriculaires + date
 - Choc cardiogénique + date
 - OAP + date
 - Autres
- Suivi clinico-biologique à la sortie hospitalière :
 - Date de sortie hospitalière
 - Données cliniques : NYHA, signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche le jour de la sortie

- Données biologiques : pic de troponine et troponine de sortie ; NT-proBNP/BNP de sortie, créatininémie –DFG de sortie
- Échocardiographie transthoracique de sortie d’hospitalisation
- Traitement à la sortie
- Programmation de rééducation cardiovasculaire ou non
- Durée arrêt de travail
- Mise en place de pacemaker ou DAI (+ date)

6.7 VISITES DE SUIVI

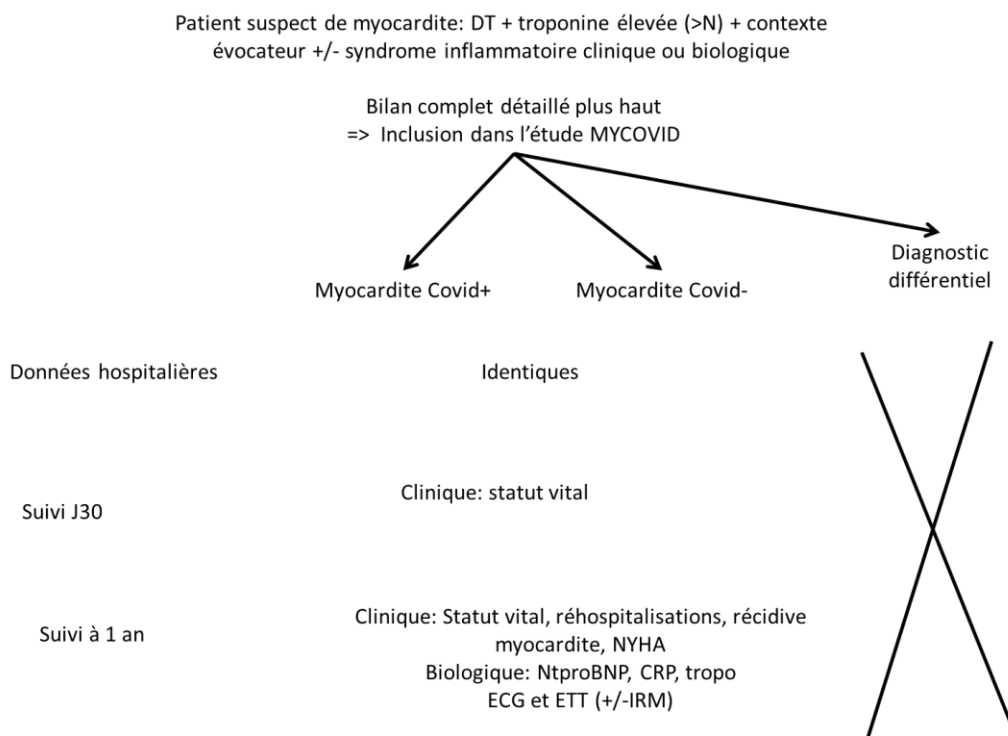


Figure 2 : Suivi des patients inclus en fonction du diagnostic final retenu

A 30 jours

Le suivi à 30 jours sera réalisé par appel téléphonique si patient non hospitalisé et non vu en consultation systématique, le statut vital sera recueilli ainsi que les événements indésirables tels que :

- Arrêt cardio-circulatoire
- Choc cardiogénique
- Oedème aigu du poumon

6.8 VISITE DE FIN DE RECHERCHE, SUIVI A 1 AN

Le suivi à 12 mois est classiquement réalisé en pratique clinique courante en consultation avec réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie cardiaque transthoracique dont les données seront récupérées. Si le patient ne s'est pas présenté à la consultation, il sera contacté par téléphone (ou à défaut son médecin traitant), pour récupérer les informations nécessaires au suivi à 12 mois.

- Statut vital
- Statut NYHA
- Traitement médical à un an de suivi
- Dosages NtproBNP, CRP, troponine

Données d'une IRM réalisée entre 3 mois et 12 mois

- Données d'une échocardiographie systématique
- Evènements :
 - Réhospitalisations (insuffisance cardiaque, récurrence douloureuses, récurrence myocardite, arythmies, ACR récupérés, SCA)
 - Recours à une transplantation et/ou assistance chronique
 - Décès (causes cardiovasculaires et non cardiovasculaires)

6.9 CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS

Aucune indemnisation n'est prévue pour les patients participant à cette étude.

6.10 COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

Aucune collection biologique ne sera réalisée, tous les échantillons recueillis pour l'étude seront détruits après analyse.

7 GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES / EFFETS INDESIRABLES / INCIDENTS

Ce protocole correspond à une recherche impliquant la personne humaine « à risques et contraintes minimales » (catégorie 2 selon l'article L1121 du CSP) qui n'oblige plus les investigateurs à déclarer les événements indésirables « graves » au promoteur. Les procédures de l'étude (prélèvements sanguin et oropharyngé) sont dénuées de risques graves.

Ainsi, les EIG ne seront pas à déclarer au promoteur.

Cependant, les événements faisant partie des objectifs secondaires de l'étude (décès, arrêt cardio-circulatoire, choc cardiogénique, OAP, recours à une transplantation et/ou assistance chronique, ré-hospitalisation pour cause cardiovasculaire, récurrence de myocardite) seront recueillis dans le CRF.

De plus, les éventuels effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur.

Les déclarants doivent spécifier que le patient est inclus dans une étude clinique et identifier précisément l'étude clinique concernée.



Si l'investigateur a connaissance d'une atteinte à la sécurité des patients dans le cadre de la recherche MYOCOVID, il doit en informer sans délai le promoteur aux coordonnées suivantes :

Promoteur : CHU de TOULOUSE

Nom du responsable de la vigilance pour le promoteur: Dr Pascale OLIVIER-ABBAL

Fax : 05 61 77 84 11

vigilance.essaiscliniques@chu-toulouse.fr

8 ASPECTS STATISTIQUES

8.1 CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

L'étude étant exhaustive (enregistrement de tous les cas de myocardite), sur une période de 6 mois, aucun calcul d'effectif n'est réalisé. A titre d'information cependant il peut être estimé, d'après les données d'activité des années précédentes et les données récentes de la littérature sur le Covid-19, que 15 à 30 cas de myocardites aiguës seront en moyenne inclus dans chaque centre sur la période de 6 mois, dont 5 à 10% de sujets SARS-CoV-2 positifs, soit un effectif d'environ 400 cas inclus sur l'ensemble des centres de l'étude. Il est de fait difficile d'estimer plus précisément le nombre de cas attendus, du fait de l'augmentation de l'incidence provoquée par la pandémie de Covid19.

8.2 METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Un plan d'analyse détaillé sera défini et fera l'objet avant le gel de base d'une validation par le conseil scientifique de l'étude. Les analyses seront effectuées sur le logiciel SAS ou STATA par l'Unité de Soutien Méthodologique à la recherche (USMR) du CHU de Toulouse.

Le critère de jugement principal (proportion de cas SARS-Cov-2 positifs, parmi les patients hospitalisés pour myocardite aiguë) sera estimé avec un intervalle de confiance à 95%. Cette proportion sera évaluée à intervalle de temps réguliers, par exemple tous les mois, voire plus fréquemment si le nombre de patients inclus varie beaucoup d'une semaine à l'autre. Ainsi une courbe d'évolution pourra être tracée sur toute la période de la pandémie.

En réponse aux objectifs secondaires, les critères de jugement catégoriels seront décrits par groupe (SARS-Cov-2 positifs et négatifs) en termes d'effectifs et de pourcentages avec un intervalle de confiance à 95%. Les critères de jugement continus seront décrits en termes de moyenne, d'écart type (en cas de distribution normale), de médiane, d'intervalle interquartile, de valeur minimale et maximale.

Une modélisation reposant sur un modèle de régression logistique multivarié sera réalisée afin d'identifier les facteurs associés au pronostic à 30 jours puis à un an. La présence d'une infection par le SARS-Cov-2 sera systématiquement introduite comme variable explicative. La modélisation sera précédée d'une analyse bivariée. Des variables, considérées d'après les données de la littérature comme étant des paramètres prédictifs potentiels du pronostic seront testées au regard du pronostic à 30 jours puis à un an, en utilisant les tests d'association classiques selon leurs conditions d'application (test du Chi 2 ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles et test de Student ou test de Mann Whitney pour les variables continues). Le pronostic sera défini comme détaillé dans le paragraphe 3.2 (critères de jugement secondaires). Les patients, soit décédés, soit ayant présenté l'un des événements listés au paragraphe 3.2 pour définir le pronostic à 30 jours et à un an, seront classés dans la catégorie « pronostic péjoratif ». Les patients n'ayant présenté aucun de ces événements seront classés dans la catégorie « pronostic favorable ». Un



modèle de régression logistique sera construit à chaque temps (30 jours et un an), avec la variable « pronostic » en variable dépendante, et l'infection par le SARS-Cov2 en variable explicative principale. Les autres variables explicatives potentielles seront identifiées à partir des résultats de l'analyse bivariée (variables liées au pronostic au seuil d'erreur de 20%) et seront sélectionnées selon une procédure pas à pas permettant de ne maintenir dans le modèle que des variables significativement liées au pronostic au seuil d'erreur de 5%. La calibration du modèle sera évaluée par la statistique de Hosmer et Lemeshow. Sa discrimination par l'estimation de la C-statistique.

9 SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

Etant donné le caractère minime des risques et contraintes de l'étude, aucun comité de surveillance ne sera constitué.

10 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

10.1 ACCES AUX DONNEES

L'acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition 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.

10.2 DONNEES SOURCE

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

Le document source sera le dossier médical, les originaux de résultats d'examen biologique, compte-rendu d'examen d'imagerie, échocardiologiques

10.3 CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

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



11 CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

11.1 CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

11.2 CONTROLE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, et conformément au plan de monitoring basé sur le risque (participant, logistique, impact, ressources), les éléments suivants seront revus :

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

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

11.3 GESTION DES DONNEES

Les données collectées par les investigateurs seront saisies directement sur un e-CRF, le dossier patient constituant le document source. La validation des données sera réalisée par la cellule data-management de l'unité de soutien méthodologique à la recherche (USMR) du CHU de Toulouse conformément au plan de validation des données, préalablement rédigé par la cellule data-management, et validé par le comité scientifique de l'étude.

Les tests de vérification seront programmés sur les logiciels Clinsight et SAS. Les contrôles suivants seront réalisés au fur et à mesure des inclusions :

- Contrôles de présence pour vérifier les données manquantes et incomplètes,
- Contrôles du respect du format des données collectées,
- Contrôles de condition vérifiant les données manquantes conditionnées par la présence d'une autre donnée,
- Contrôles de cohérence déterminant les incohérences entre données.

Suite à ces contrôles des queries seront émises, regroupées par patient et par centre, et envoyées à l'investigateur en charge du centre concerné. Les réponses des investigateurs aux queries seront intégrées dans la base de données par le data manager. Un second lot de queries sera alors lancé et, si applicable, fera l'objet de nouvelles corrections.

La validation des données, gérée par la cellule Data-Management, sera exécutée de façon régulière jusqu'à l'obtention d'une base de données propre et la résolution totale des queries pouvant être corrigées.



11.4 AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données s

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront 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.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.



12 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France III.

Le *CHU de Toulouse* promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de *la société Llyod's* conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à *au CHU de Toulouse* dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ainsi que du Règlement Général sur la Protection des Données, règlement n° 2016/679 adopté par le Parlement Européen le 16 avril 2016.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006, mise à jour le 21 juillet 2016. Le *CHU de Toulouse* a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

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



MODIFICATIONS AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et, le cas échéant, une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche. .

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.



13 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE

PRENDRE CONTACT AVEC LE PROMOTEUR POUR AIDE A LA REDACTION DE CE CHAPITRE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- *pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche (recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique),*

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

- *pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche*

- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

14 RAPPORT FINAL

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

15 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

PRENDRE CONTACT AVEC LE CENTRE DE METHODOLOGIE POUR AIDE A LA REDACTION DE CE CHAPITRE

15.1 COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par l'Unité de Soutien Méthodologique à la recherche (USMR) du CHU de Toulouse. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

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

L'investigateur coordonnateur/principal s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers



ayant participé à la recherche, des vigilants ayant participé à l'analyse de la sécurité des participants, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire *nom du laboratoire pharmaceutique* / la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

15.2 COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

15.3 CESSION DES DONNEES

La gestion des données est assurée par l'Unité de Soutien Méthodologique à la recherche (USMR) du CHU de Toulouse. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

15.4 PUBLICATIONS

Les résultats globaux de cette recherche (ensemble de la population) seront publiés sous forme d'article(s) soumis pour publication à une revue internationale avec comité de lecture. L'investigateur principal sera premier ou dernier auteur.

Le statisticien et les membres du comité scientifique ayant contribué significativement à l'analyse des données et à la rédaction du document final feront aussi parti de la liste des auteurs au prorata du nombre d'auteurs autorisés en deuxième ou avant-dernière position.

Par ailleurs chacun des centres ayant le plus inclus choisiront le nom d'un auteur, ils seront inclus à partir du 3ème auteur et classés en fonction du nombre d'inclusion (sous réserve que cela soit compatible avec le nombre d'auteurs autorisé par la revue).

Tous les centres et tous les investigateurs seront cités en annexe ou en collaborateurs selon les possibilités offertes par la revue.

Etudes ancillaires :

Les investigateurs de l'étude qui le souhaiteraient ont la possibilité de proposer une étude ancillaire. Le projet d'étude ancillaire devra être soumis au Comité Scientifique avant sa réalisation, comité qui s'engage à transmettre sa décision dans le mois suivant la date de la soumission. Une fiche « étude ancillaire » sera à adresser par mail à l'investigateur principal (Dr C.Delmas) et au CS.

Une fois l'étude ancillaire acceptée, la base de données permettant la réalisation de cette étude sera mise à la disposition selon des modalités bien définies et une fois la base complétée et vérifiée.

L'investigateur principal de l'étude et les co-investigateurs s'engagent à respecter les règles de bon usage relatives aux travaux scientifiques et aux publications. Au moins 4 membres du Comité Scientifique dont l'investigateur principal du registre MYOCOVID feront partie des auteurs. Ces auteurs seront proposés par le Comité Scientifique.

Le responsable de chaque sous partie de MYOCOVID (pédiatrie, réanimation médicale anesthésie réanimation) pourra proposer une étude ancillaire au nom de son groupe

Un centre ne pourra déposer qu'un seul projet d'étude ancillaire la première année en tant que centre investigateur principal (défini par le fait que l'investigateur principal travaille dans le centre). Un second projet pourra être déposé ensuite par le centre et ce projet pourra être accepté par le comité scientifique en l'absence de demande en rapport avec la même thématique par un centre n'ayant déposé aucun projet la première année.



Le Comité Scientifique sera informé de toute soumission d'abstracts ou d'articles relative à des publications orales ou écrites et de toutes communications, en amont de la soumission, publication ou communication. La soumission pour publication des études ancillaires ne pourra se faire qu'une fois l'étude principale elle-même soumise pour publication et après accord du comité scientifique.

Les résultats de cette recherche seront publiés sous forme d'articles soumis pour publication à des revues internationales avec comité de lecture. L'ensemble des publications sera adressé pour avis au Comité Scientifique de l'étude.

Le CHU de Toulouse, le groupe USIC de la SFC ainsi que l'ensemble des sources de financement seront remerciés dans les publications issues de l'étude.

Les publications et les présentations dans les congrès, émanant du registre MYOCOVID du CHU de Toulouse doivent signaler qu'il s'agit d'un registre dont le CHU de Toulouse est le promoteur soutenu par le groupe USIC (Urgences Soins Intensifs de Cardiologie) de la SFC (Société Française de Cardiologie), et mentionner dans les remerciements les structures ayant participé au registre : Institut Cardiomet (Delphine ARAVIT), ARC coordinatrice (A.Tomasik), direction de la recherche et de l'innovation du CHU de Toulouse (Marie Elise Llau) et l'Unité de Soutien Méthodologique à la recherche (USMR) (V.Bongard).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause—China. Accessed January 5, 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
2. World Health Organization. Novel coronavirus—China. Accessed January 12, 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> Lib.B et al, Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China, Clin Research in Cardiol 2020
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020
5. Wang.D et al, Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, J Am Med Assoc 2020
6. Guan.W et al, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, N Engl J Med 2020
7. Xu.XW et al, Clinical Findings in a Group of Patients Infected With the 2019 Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Outside of Wuhan, China: Retrospective Case Series, Brit Med J 2020
8. Huang.C et al, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, Lancet 2020
9. Chen-Chen et al, SARS-CoV-2: A Potential Novel Etiology of Fulminant Myocarditis, Herz 2020
10. Shi S et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020



11. Guo T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020
12. Onitsuka.H et al, Clinical Manifestations of Influenza a Myocarditis During the Influenza Epidemic of Winter 1998-1999, *J Cardiol* 2001
13. Avni.T et al, Comparison of Clinical Outcomes of Influenza A and B at the 2017-2018 Influenza Season: A Cohort Study, *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2020
14. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020
15. Thygesen K, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *Eur Heart J* 2019
16. Hu.H et al, Coronavirus Fulminant Myocarditis Saved With Glucocorticoid and Human Immunoglobulin, *Eur Heart J* 2020
17. Inciardi.RM et al, Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *J Am Med Assoc* 2020
18. Adler.Y et al, 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed By: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Eur Heart J* 2015
19. Arola.A et al, Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland, *J Am Heart Assoc* 2017
20. Canter CE et al, Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era, *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):115-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372
21. Sorensen C et al, Cardiac CT or MRI in pediatric practice: Which one to choose?, *Diagn Interv Imaging*. 2016
22. Kantor PF et al, Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines, *Can J Cardiol*. 2013
23. Delmas.C et al, Design and Preliminary Results of FRENSHOCK 2016: A Prospective Nationwide Multicentre Registry on Cardiogenic Shock, *Arch Cardiovasc Dis* 2019

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des centres et investigateurs

| CENTRE | | INVESTIGATEURS | SERVICES |
|--------|---|---|---|
| N° | CENTRE ET ADRESSE | | |
| 1 | CHU Toulouse, Hôpital Rangueil Avenue Jean Poulhès, 31059 Toulouse | Dr Clément Delmas (PI) Dr Caroline Biendel Dr Clémence Delon Pr Michel Galinier Pr Jérôme Roncalli Pr Olivier Lairez | USIC delmas.clement@chu-toulouse.fr ; biendel.c@chu-toulouse.fr delon.cl@chu-toulouse.fr Fédération médico-chirurgicale de cardiologie galinier.m@chu-toulouse.fr roncalli.j@chu-toulouse.fr Imagerie cardiaque lairez.o@chu-toulouse.fr |
| | CHU Toulouse Purpan Place Baylac 31059 Toulouse | Dr Clément .Karsenty Pr Sandrine Charpentier Pr Vincent Minville | cardiologie congénitale pédiatrique et adulte karsenty.c@chu-toulouse.fr Urgences charpentier.s@chu-toulouse.fr Anesthésie réanimation minville.v@chu-toulouse.fr |
| 2 | CHU Montpellier 191 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier | Pr F.Roubille (PI) | USIC f-roubille@chu-montpellier.fr ; |
| 3 | CHRU Lille 2 avenue Oscar Lambret 59000 Lille | Dr G.Schurtz Pr N.Lamblin (PI) | USIC Guillaume.SCHURTZ@chru-lille.fr Nicolas.LAMBLIN@chru-lille.fr |
| 4 | APHP, Hôpital Lariboisière , 2 rue Ambroise Paré 75010 Paris | Pr P.Henry (PI), Dr S.Manzo-Silberman | USIC patrick.henry@aphp.fr stephane.manzosilberman@lrb.aphp.fr |
| 5 | CHU Marseille Hôpital Nord, APHM Chemin des Bourrely, 13015 Marseille | Pr Laurent Bonello (PI) | USIC laurent.bonello@ap-hm.fr |



| | | | |
|----|--|--|---|
| 6 | CHU Bordeaux Haut-Lévêque Avenue Magellan, 33600 Pessac | Dr Benjamin Seguy Dr Edouard Gerbaud (PI) | USIC benjamin.seguy@chu-bordeaux.fr edouard.gerbaud@chu-bordeaux.fr |
| 7 | CHU Nantes Hôpital Nord Laennec boulevard Jacques-Monod Saint-Herblain 44093 Nantes Cedex 1 | Pr JN.Trochu (PI) | USIC jeannoel.trochu@chu-nantes.fr |
| 8 | Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris | Pr Etienne Puymirat (PI) | USIC etienne.puymirat@egp.aphp.fr ; |
| 9 | CHU de Lyon, hôpital cardiologique 8 Avenue Doyen LéPine, 69500 Bron | Pr E.Bonnefoy T.Bochaton (PI) | USIC eric.bonnefoy-cudraz@univ-lyon1.fr thomas.bochaton@gmail.com |
| 10 | Hôpital Henry Mondor, APHP 1 av. du Mal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil | Pr Pascal.Lim (PI) | USIC pascal.lim@aphp.fr |
| 11 | CHU Grenoble, boulevard de la chantourne 38700 La Tronche | Dr H.Bouvais | USIC HBouvaist@chu-grenoble.fr |
| 12 | CHU Angers 4 Rue Larrey, 49100 Angers | Dr L.Biere (PI) | USIC LoBiere@chu-angers.fr |
| 13 | CHU Nancy Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre- lès-Nancy | Pr B.Levy (PI) Dr T.Chouied | Médecine intensive et réanimation b.levy@chu-nancy.fr ; Urgences t.chouihed@chu-nancy.fr ; |
| 14 | CHU Tours 2 Boulevard Tonnellé, 37000 Tours | Dr T.Genet (PI) | USIC t.genet@chu-tours.fr ; |
| 15 | CHU Rouen 37 Boulevard Gambetta 76000 Rouen | Dr C.Tron (PI) | USIC Christophe.Tron@chu-rouen.fr |



| | | | |
|----|---|------------------------|--|
| 16 | CHU Rennes Hôpital Pontchaillou 2 Rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes | Dr G.Leurent (PI) | USIC Guillaume.LEURENT@chu-rennes.fr |
| 17 | Hôpital Marie Lanelongue, 133 Avenue de la Résistance 92350 Le Plessis- Robinson | Dr M Kloeckner (PI) | USIC m.kloeckner@hml.fr ; |
| 18 | CHU Nîmes 4 Rue du Professeur Robert Debré 30029 Nîmes | Dr B.Lattuca (PI) | USIC benoit.lattuca@gmail.com |
| 19 | Clinique Croix du Sud, Toulouse 52 Chemin de Ribaute, 31130 Quint-Fonsegrives | Dr Julien Austruy (PI) | USIC j.austruy@gmail.com |



MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT

Article L1122-1-1

Aucune recherche mentionnée au 1° de [l'article L. 1121-1](#) ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit, après que lui a été délivrée l'information prévue à [l'article L. 1122-1](#). Lorsqu'il est impossible à la personne concernée d'exprimer son consentement par écrit, celui-ci peut être attesté par la personne de confiance prévue à [l'article L. 1111-6](#), par un membre de la famille ou, à défaut, par un des proches de la personne concernée, à condition que cette personne de confiance, ce membre ou ce proche soit indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Aucune recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre, éclairé et exprès.

Article L1122-1-2

En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des **situations d'urgence** qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à [l'article L. 1123-1](#) peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à [l'article L. 1111-6](#) dans les conditions prévues à [l'article L. 1122-1-1](#), s'ils sont présents. Le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate qui est appréciée par ce comité. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche.

Article L1122-1-3

En cas de recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de [l'article L. 1121-1](#) dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement dans les conditions prévues au deuxième alinéa de [l'article L. 1122-1-1](#), le protocole présenté à l'avis du comité de protection des personnes concerné peut prévoir que ce **consentement n'est pas recherché** et que **l'information** prévue à [l'article L. 1122-1](#) est **collective**.

Article L1122-2

Les **mineurs non émancipés**, les **majeurs protégés** ou les **majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement** et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche impliquant la personne humaine est envisagée, l'information prévue à [l'article L. 1122-1](#) adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche impliquant la personne humaine est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur un **mineur non émancipé**, le consentement, lorsqu'il est requis, est donné par **les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale**. Toutefois, ce consentement peut être donné par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- la recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales ;
- le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ;
- l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.



Lorsqu'une personne mineure se prêtant à une recherche devient majeure dans le cours de sa participation, la confirmation de son consentement est requise après délivrance d'une information appropriée.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une **personne mineure** ou **majeure sous tutelle**, l'autorisation est donnée par son **représentant légal** et, si le comité mentionné à [l'article L. 1123-1](#) considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche impliquant la personne humaine.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une **personne majeure sous curatelle**, le consentement est donné **par l'intéressé assisté par son curateur**. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'incapacité, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche impliquant la personne humaine.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine satisfaisant aux conditions édictées par [l'article L. 1121-8](#) est envisagée sur une **personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement** et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la **personne de confiance** prévue à l'article [L. 1111-6](#), à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche s'il retrouve sa capacité à consentir. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Lorsqu'à la date de la fin de la recherche la personne mineure qui s'y est prêtée a acquis la capacité juridique, elle devient personnellement destinataire de toute information communiquée par l'investigateur ou le promoteur.