

**Note d'information pour la participation à la recherche**

**« Etude DYNAMIC (DoxycYcliNe AMbulatoIre Covid)  
Doxycycline Versus Placebo chez des Patients  
COVID-19 + sans critère d'hospitalisation : Etude  
prospective, multicentrique, randomisée en double  
aveugle »**

**Titre abrégé : « DYNAMIC »**

**Promoteur : CHU de Nantes**

**N° EudracT/ Enregistrement : 2020-002029-28**

**SOMMAIRE**

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>INFORMATION SUR LA DOXYCYCLINE A L'ETUDE</b> .....	<b>2</b>
<b>BUT DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>2</b>
<b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>3</b>
<b>RISQUES DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>3</b>
<b>BENEFICES ATTENDUS DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>3</b>
<b>ALTERNATIVES A LA RECHERCHE</b> .....	<b>4</b>
<b>FIN DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>4</b>
<b>FRAIS SUPPLEMENTAIRES</b> .....	<b>4</b>
<b>VOS DROITS PENDANT LA RECHERCHE</b> .....	<b>4</b>
<b>VOS OBLIGATIONS PENDANT LA RECHERCHE</b> .....	<b>6</b>
<b>LE CADRE REGLEMENTAIRE</b> .....	<b>6</b>
<b>DEVENIR DE VOS ECHANTILLONS PRELEVES AU COURS DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>7</b>
<b>VOS CONTACTS</b> : .....	<b>8</b>
<b>EN RESUME</b> .....	<b>9</b>
<b>ANNEXE 1 : CALENDRIER DES VISITES DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>10</b>

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre maladie, le COVID-19, nous vous proposons de participer à une recherche interventionnelle nommée « DYNAMIC ». Cette recherche a pour but de tester l'impact de la doxycycline (un antibiotique) sur l'évolution de la maladie COVID-19 chez les patients ayant au moins un facteur de risque d'évolution défavorable de la maladie afin d'éviter toute aggravation de celle-ci et l'hospitalisation qui en résulte.

Le CHU de Nantes est le promoteur de cette recherche, c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

- Votre médecin traitant et le médecin hospitalier vont vous suivre ensemble dans le cadre de votre prise en charge médicale au cours de ce protocole. Ils vous ont déjà donné des explications. Elles sont résumées dans ce document intitulé « note d'information ». Nous vous invitons à le lire attentivement avant de vous décider. Vous avez un délai de réflexion d'une journée avant de vous décider.
- Si vous décidez de participer à cette recherche, nous vous demanderons de dater et signer un formulaire de consentement. Ce formulaire sera aussi signé par l'investigateur. Cette signature confirmera que vous êtes d'accord pour participer à la recherche. Votre signature est indispensable, ainsi que celle de l'investigateur. Même après avoir signé pour donner votre accord de participation, vous garderez le droit d'interrompre à tout moment votre participation sans avoir à vous justifier.

### **INFORMATION SUR LA DOXYCYCLINE A L'ETUDE**

La doxycycline est un antibiotique dont le spectre d'action large justifie son indication dans de nombreuses infections dont les infections pulmonaires, et en prévention du paludisme pour les voyageurs. Son mode d'action passe par le blocage de la synthèse des protéines bactériennes.

De nombreux laboratoires commercialisent la doxycycline. Elle a été brevetée en 1957 et la première commercialisation s'est faite en 1967. Elle figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé.

Outre son activité antibiotique, la doxycycline a une activité anti-virale contre le virus de la dengue et aurait également une activité contre virus du COVID-19 démontrée tout récemment en laboratoire.

Par ailleurs cette molécule présente une activité anti-inflammatoire que les dermatologues utilisent depuis de nombreuses années pour traiter des maladies inflammatoires de la peau. Cette activité anti-inflammatoire pourrait permettre de bloquer l'inflammation sévère à l'origine de l'aggravation de la maladie.

Les 2 mécanismes d'action pourraient agir dans la maladie COVID-19 pour l'arrêter.

### **BUT DE LA RECHERCHE**

La doxycycline possède une activité antivirale et anti-inflammatoire qui pourrait lutter contre le virus de la maladie COVID-19.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la doxycycline chez les patients testés positifs au virus du COVID-19 avec un ou des risques d'aggravation de la maladie. La doxycycline donnée au tout début de la maladie permettrait d'éviter l'aggravation de la maladie et une hospitalisation.

Cette étude est nationale, multicentrique ; 330 patients vont être inclus dans cette étude. Les patients seront répartis en deux groupes, une moitié recevra de la doxycycline, l'autre du placebo.

Un placebo est une substance qui n'a pas d'effet, par exemple un granule de sucre. Un tirage au sort au début de l'étude déterminera si vous recevrez le placebo ou le produit à l'étude. Pendant toute l'étude, vous ne saurez pas si vous recevez un placebo ou le produit à l'étude. L'existence d'un groupe « placebo » permet de mieux mesurer l'effet du produit à l'étude.

L'étude est en double aveugle, cela signifie que ni vous ni l'investigateur ne sauront si vous recevez le produit à l'étude ou bien le placebo/comparateur. Un tirage au sort, appelé randomisation, effectué par ordinateur déterminera quel traitement vous recevrez. Le résultat du tirage au sort ne sera connu que du biostatisticien. Ceci permettra à l'investigateur d'être plus objectif concernant les effets du produit à l'étude.

## **DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

**Votre participation éventuelle à cette recherche durera 28 jours avec si besoin un suivi prolongé au-delà en cas d'hospitalisation.**

Votre accord pour participer à cette recherche demandera de votre part que vous vous engagiez pendant toute la durée de la recherche à :

- ❖ Vous rendre à toutes les visites prévues dans le protocole
  - La visite d'inclusion (J0) : Après signature du consentement et un examen clinique, un test pour déterminer si vous avez des anticorps contre le virus du COVID-19 sera réalisé (sérologie par prise de sang). Le médecin hospitalier, ou un membre de son équipe effectuera la randomisation et vous donnera le traitement pour 14 jours.

Le médicament sera une gélule à prendre per os en une prise le soir au minimum 1 h avant l'heure du coucher avec un grand verre d'eau, pendant 14 jours La gélule contiendra soit 200 mg de doxycycline soit du placebo.

En cas d'oubli, vous devrez prendre immédiatement le traitement oublié, en conservant un délai minimal de 8 heures avec la prise suivante. En cas de vomissements, il ne faut pas reprendre de traitement.
  - Les visites de suivi :
    - A J3 et J14 ( $\pm 1$  jours), le médecin hospitalier (ou un membre de son équipe) vous téléphonera pour faire le point sur votre état de santé et s'assurer que vous prenez bien le traitement ;
    - A J7 ( $\pm 2$  jours) une visite en présentiel sera effectuée à l'hôpital. Après réalisation d'un examen clinique, un test pour déterminer si vous êtes toujours porteur du virus du COVID-19 sera effectué (test avec écouvillons nasal pour PCR).
  - La visite de fin d'étude à J28 ( $\pm 2$  jours) : une visite en présentiel aura lieu à l'hôpital. Après un examen clinique, un test pour déterminer si vous avez des anticorps contre le virus du COVID-19 sera réalisé (sérologie par prise de sang). Vous devrez ramener les éventuels traitements non utilisés.

## **RISQUES DE LA RECHERCHE**

Cette recherche présente des risques et contraintes supplémentaires par rapport à la prise en charge normale.

- Effets indésirables connus chez l'homme avec la doxycycline :

Les effets les plus connus sont la photosensibilisation et des problèmes digestifs (diarrhée). C'est pourquoi, il est recommandé d'éviter toute exposition au soleil et aux UV pendant la durée du traitement. De plus les topiques gastro-intestinaux seront à prendre à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible). Les autres effets indésirables sont les réactions allergiques, la réaction de Jarisch-Herxheimer (fièvre, douleur musculaire, éruption cutanée), hypertension intracrânienne bénigne, modification du bilan sanguin (anémie), et photo-onycholyse (pigmentation des ongles).

- Risques liés aux procédures : Dans cette étude seront réalisés :

un test avec un écouvillon nasal à J7. Ce prélèvement peut être désagréable.

un test avec une prise de sang à J0 et J28. Ce prélèvement peut conduire à un hématome.

En cas de problème, et à tout moment dans la recherche, vous pourrez contacter le médecin hospitalier au

.....

## **BENEFICES ATTENDUS DE LA RECHERCHE**

- Bénéfice personnel thérapeutique attendu :

Nous émettons l'hypothèse que les patients sous doxycycline auront moins besoin d'être hospitalisés. Les patients sous doxycycline, comme les patients sous placebo seront suivis par le biais d'entretiens téléphoniques et de visites médicales pour suivre l'évolution de leur maladie. Toutefois aucun bénéfice individuel ne peut être garanti.

- **Bénéfice collectif attendu :**

La participation volontaire à une recherche interventionnelle est utile à tous. L'impact du traitement pourrait permettre, en évitant des hospitalisations, de désengorger les hôpitaux en permettant aux personnels soignants de se focaliser sur les cas graves, et de libérer des places en réanimation.

Cette étude pourrait améliorer la prise en charge du malade COVID-19 en amont des hôpitaux par le médecin de famille. Les patients maintenus à domicile sous traitement expérimental participeraient à la baisse du risque de dissémination du virus COVID-19 dans la population.

### **ALTERNATIVES A LA RECHERCHE**

Vous pouvez refuser l'étude. Votre médecin traitant vous soignera selon les données actuelles établies pour le COVID-19.

### **FIN DE LA RECHERCHE**

La recherche peut être interrompue à tout moment :

- par les autorités de santé,
- du fait du promoteur, le CHU de Nantes : si un élément nouveau survient, l'investigateur en sera informé et il vous transmettra alors les éléments susceptibles de modifier votre participation.
- du fait de l'investigateur, pour des raisons médicales vous concernant : il peut décider à tout moment d'arrêter l'administration du produit à l'étude (par exemple à cause d'un effet secondaire ou d'une évolution de votre état de santé) et vous en informera.

Quelle que soit la raison de l'interruption, l'investigateur vous informera alors des mesures à suivre, vous continuerez d'être suivi par votre médecin traitant, et si besoin par un médecin hospitalier.

Si vous décidez de participer à cette recherche, il s'agira d'un acte volontaire. Vous pourrez à tout moment décider d'arrêter votre participation, sans pénalité ni préjudice. Dans ce cas, vous devez informer l'investigateur de votre décision.

Dans tous les cas, la qualité de votre prise en charge ne sera pas diminuée.

A la fin de votre participation à l'étude clinique (au bout de 28 jours, ou plus en cas d'hospitalisation) vous serez de nouveau suivi par votre médecin de famille et si besoin par un médecin hospitalier.

### **FRAIS SUPPLEMENTAIRES**

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans la prise en charge habituelle de cette maladie.

Vos déplacements pour les visites à J0, J7 et J28 seront pris en charge par le promoteur dans la limite d'un forfait de 80 € par patient pour les 3 visites. En cas d'interruption de la participation avant la fin de l'étude, les visites réalisées seront prises en charge à hauteur de 25€ par visite.

### **VOS DROITS PENDANT LA RECHERCHE**

#### **❖ SECRET PROFESSIONNEL**

Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Votre médecin traitant sera informé de votre participation.

#### **❖ TRAITEMENT DE VOS DONNEES – ACCES AUX DONNES VOUS CONCERNANT - CONFIDENTIALITE**

- **FONDEMENTS JURIDIQUES DU TRAITEMENT DES DONNEES**

Le traitement de vos données personnelles a pour fondement juridique l'intérêt public que revêt cette recherche (article 6.1.e du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)). Il s'agit d'une des exceptions prévues par l'article 9 du même texte, permettant le traitement des données de santé.

Le traitement est conforme à la méthodologie de référence MR001 publiée par la CNIL.

- **TRAITEMENT DE VOS DONNEES**

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.

Pour cela, les données recueillies vous concernant seront des données de santé. Ces données issues de votre dossier médical seront recueillies dans un cahier électronique (eCRF) auquel aura accès le Promoteur de la recherche (CHU de Nantes).

- **CONFIDENTIALITE**

Afin d'assurer leur confidentialité, vos données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.

Les personnes intervenant dans la recherche dans le cadre de leurs missions auront accès à vos données codées.

Les seules personnes qui auront accès à vos données directement identifiantes sont les personnes qui assurent votre prise en charge dans le cadre de la recherche et les personnes responsables du contrôle et de l'assurance qualité de la recherche.

Vos données pourront, dans des conditions assurant leur confidentialité, via des plateformes ou serveurs sécurisés, faire l'objet de transferts nationaux ou internationaux (comme, par exemple, aux personnes ou sociétés agissant pour le compte du CHU, aux autorités sanitaires habilitées) pour cette étude, ou pour d'autres recherches ultérieures, exclusivement à des fins scientifiques.

Au sein de l'Europe, la protection de vos données est garantie (Règlement européen UE 2016/679). Hors Europe, vos données pourront être transmises dans des états n'ayant pas le même niveau d'exigence en termes de protection des données. Le cas échéant, le Promoteur prendra toutes les mesures nécessaires pour protéger les données recueillies et devra s'engager à assurer un niveau de sécurité équivalent à celui couvert par les lois françaises et européennes pour les données envoyées à l'étranger. Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir la copie de l'ensemble des mesures prises pour assurer l'ensemble de la protection de vos données auprès du Délégué à la Protection des Données (DPD) voir en fin de document, paragraphe « vos contacts ».

Vos données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications ; dans ce cas votre anonymat sera préservé.

- **VOS DROITS**

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), et du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition du traitement de vos données personnelles. Si vous décidez de retirer votre consentement pour participer à la recherche, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré seront utilisées conformément à l'article L.1122-1-1 du CSP. Les données recueillies après le retrait de votre consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin. Vous pouvez également porter une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte/>).

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

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

- **DEVENIR DE VOS DONNEES**

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée conforme aux dispositions réglementaires (soit au moins 15 ans après la fin de la recherche), puis détruites.

**Pour en savoir plus ou exercer vos droits concernant vos données, voir en fin de document, paragraphe « vos contacts ».**

- ❖ **ACCES AUX RESULTATS GLOBAUX DE LA RECHERCHE**

A la fin de la recherche, et à votre demande, vous pourrez être informé(e) par l'investigateur des résultats globaux de cette recherche (dès qu'ils seront disponibles).

## **VOS OBLIGATIONS PENDANT LA RECHERCHE**

- ❖ **VOS OBLIGATIONS**

Vous devez informer l'investigateur de tous les médicaments que vous prenez.

Vous devez aussi l'informer immédiatement de tout évènement ou effet indésirable éventuellement rencontré au cours de votre participation à la recherche.

Vous devez vous rendre aux visites prévues et suivre les entretiens téléphoniques prévus.

- ❖ **PROTECTION SOCIALE**

Pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. La PUMA (protection universelle maladie) est acceptée.

- ❖ **MODALITES DE PARTICIPATION A UNE AUTRE RECHERCHE**

Pendant la durée de votre participation à l'étude, vous ne pourrez pas participer à une autre étude interventionnelle, excepté en cas d'hospitalisation sous réserve d'absence d'interaction médicamenteuse avec un éventuel autre traitement expérimental.

## **LE CADRE REGLEMENTAIRE**

**Cette recherche est conforme :**

- Aux articles L. 1121-1 à L. 1126-12 du code de la santé publique relatifs aux recherches impliquant la personne humaine
- A la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles
- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)

Vous pouvez retrouver tous ces textes sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr>

**Conformément aux dispositions réglementaires :**

- Le CHU de Nantes organise cette recherche en tant que « promoteur ». Il a souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI Global SE (Contrat n° 0100775930012 200008).  
Si vous estimez avoir subi un préjudice du fait de votre participation à l'étude, vous devez contacter immédiatement le médecin investigateur.
- Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes XXXX le ...../...../..... La recherche a aussi reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé), le ...../...../.....

## **DEVENIR DE VOS ECHANTILLONS PRELEVES AU COURS DE LA RECHERCHE**

A la fin de la recherche, les échantillons biologiques résultant de votre prise en charge seront conservés dans une biocollection si vous en êtes d'accord. Cette biocollection, intitulée « Dermatologie », hébergera vos échantillons qui seront utilisés, en collaboration avec des virologues et des infectiologues, lors de recherches scientifiques en lien avec l'inflammation liée au COVID-19. Un formulaire de consentement dit de biocollection (différent de celui portant sur la recherche expliquée dans la présente note) va vous être soumis. L'investigateur ou un membre de son équipe vous fournira toutes les explications nécessaires et répondra à toutes vos questions. Si vous êtes d'accord pour que vos échantillons soient conservés dans cette biocollection, vous devrez signer le formulaire.

## **VOS CONTACTS :**

Pour toute question concernant l'étude, retrait de consentement, ou pour exercer vos droits concernant vos données (accès, rectification, etc...), votre contact privilégié est :

### **L'investigateur coordonnateur de la recherche :**

DRENO Brigitte

✉ [brigitte.dreno@atlanmed.fr](mailto:brigitte.dreno@atlanmed.fr)

☎ : +33 2 40 08 31 18

Pour toute question générale sur le traitement de vos données :

### **Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :**

CHU de Nantes, direction de la recherche

5 allée de l'Île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

### **Le Délégué à la Protection des Données (DPD) – Data protection officer (DPO) :**

[vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr](mailto:vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr)

**EN RESUME...**

**Votre participation à cette recherche est libre. Vous pouvez refuser de participer à cette recherche.**

**De plus, vous pouvez à tout moment vous retirer de cette recherche, sans préjudice.**

**Si vous décidez de refuser de participer à la recherche ou si vous décidez d'arrêter votre participation pendant la recherche :**

- cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront donnés
- vous devez simplement en informer l'investigateur.

**Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant l'investigateur (Dr/Pr/Mme/M .....), il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.**

**Vous pouvez prendre votre temps avant de nous donner votre réponse. Vous disposez d'une journée de réflexion.**

**Si vous acceptez de participer à la recherche, il faudra signer votre formulaire de consentement et le donner à l'investigateur.**

**Au cours de ce délai de réflexion, vous pouvez bien entendu continuer par téléphone à poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur (Dr/Pr/Mme/M..... tél.....).**

**Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.**

**Pr Brigitte DRENO, médecin coordonnateur et investigateur principal,  
et toute l'équipe médicale en charge de cette recherche**

***Vous devez conserver un exemplaire de ce document.***

**ANNEXE 1 : CALENDRIER DES VISITES DE LA RECHERCHE**

<b>Actions</b>	J-2 à J-1 Screening	J0 Visite d'inclusion	J3 (± 1 jour) Suivi téléphonique n°1	J7 (± 2 jours) Visite de suivi	J14 (± 1 jour) Suivi téléphonique n°2	J28 (± 2 jours) Visite de fin d'étude <small>Si hospitalisation, suivi jusqu'à la sortie.</small>
Information patient	X	X				
Consentement éclairé		X				
Randomisation		X				
Antécédents	X					
Examen clinique	X	X		X		X
Vérification de l'état clinique du patient (annexe 5)			X		X	
PCR qualitative SARS-CoV-2	X			X		
Sérologie SARS-CoV-2		X				X
Test de grossesse		X				
Dispensation du traitement		X				
Observance						X
Evénements indésirables			X	X	X	X