

The African Covid-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS)

**Une évaluation africaine multicentrique des soins aux patients et des résultats cliniques
pour les patients atteints de COVID-19 admis dans des unités de soins intensifs ou
réanimation**

Protocole d'étude Version 2.0

23 April 2020



Signature

Bruce Biccard

Co-Investigateur principaux



Signature

Dean Gopalan

Steering committee

Bruce Biccard MBChB FCA(SA) FFARC(I) MMedSci PhD. Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, University of Cape Town, South Africa

P. Dean Gopalan MBChB (Ntl); FCA (SA); Crit Care; PhD. Discipline of Anaesthesiology and Critical Care, School of Clinical Medicine, University of KwaZulu Natal, South Africa.

Greg Calligaro BSc. Hons. (Phys.), MBBCh (Wits), Dip PEC(SA), MMed (UCT), FCP(SA), Cert. Pulm (SA). Associate Professor, Specialist Physician and Pulmonologist, Division of Pulmonology, Department of Medicine, Groote Schuur Hospital, University of Cape Town Lung Institute, South Africa

David Fredericks MBChB (UCT), FCEM (SA), Cert Critical Care (SA). Department of Critical Care, Groote Schuur Hospital, South Africa

Ivan Joubert MBBCh, FCA(SA), Cert Crit Care. Professor and Head, Division of Critical Care, Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, South Africa

Hyla-Louise Kluyts, MBChB, MMed, DMed. Executive Director, Safe Surgery SA NPC

Mervyn Mer MBBCh; DipPEC, MMed, PhD. Professor, Divisions of Critical Care and Pulmonology, Department of Medicine, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Malcolm Miller MBChB, DA(SA), FCA, Cert Crit Care (SA). Intensivist, Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, University of Cape Town, South Africa

William L Michell MBChB, DA, FFA(Crit Care). Emeritus Associate Professor, Division of Critical Care and Department of Surgery, University of Cape Town, South Africa

Fathima Paruk MBChB (Natal), FCOG(SA), Cert Crit Care (SA), MD (Natal). Associate Professor, Clinical and Academic HOD, Critical Care, University of Pretoria and Steve Biko Academic Hospital

Jenna L Piercy BSc(Hons), MBBS (Lond), FCA(SA), Cert Crit Care. Head, Clinical Unit, Division of Critical Care, Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, South Africa

David Thomson MBChB, FCS, MMed(Surg), Cert Crit Care. Division of Critical Care, Department of Surgery, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, South Africa

Juan Scribante Dipl Gen Nursing and Midwifery, Dipl ICU, Dipl Community Nursing, B Cur Ed ad Admin, M Cur, PhD. School of Clinical Medicine, University of the Witwatersrand, South Africa

DEA van Straaten, Bio-informatician, Safe Surgery SA NPC

Co-Principal investigator contact details

Bruce Biccard

Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine

University of Cape Town

E-mail: bruce.biccard@uct.ac.za

Telephone: +27 (0) 76 160 6387

Dean Gopalan

Head: Discipline of Anaesthesiology & Critical Care,

School of Clinical Medicine, College of Health Sciences

University of KwaZulu-Natal

E-mail: Gopalan@ukzn.ac.za

Telephone: +27 (0) 312604328

Funders

Contents

Introduction	5
Questions de recherche	6
Résultats primaires	6
Résultats secondaires	6
Méthodes	6
Critères d’inclusion	6
Critères d’exclusion.....	7
Centres	7
Approbation de l’éthique.....	7
Collecte et collation de données.....	8
Base de données	9
Calcul de la taille de l’échantillon	9
Analyse statistique	10
Mesure des résultats primaires	10
Mesures des résultats secondaires.....	10
Organisation.....	11
Coordonnateurs de pays.....	11
Coordonnateurs locaux.....	11
Gestion et propriété des données	12
Plan de publication	12
Deliverables.....	13
Références	14
Appendix 1	15
The African Covid-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) formulaire d’enregistrement de cas	15

Introduction

La maladie infectieuse COVID-19, causée par le coronavirus SRAS-CoV-2 (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2), a été déclarée pandémie et une urgence sanitaire internationale par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il s'est répandu à travers le monde, écrasant les systèmes de soins de santé en causant des taux élevés de maladies graves. La mortalité due au COVID-19 dépasse 4 %, les personnes âgées ayant des comorbidités étant extrêmement vulnérables.¹ On s'attend à ce qu'entre 50 et 80 % de la population mondiale contracte le SRAS-CoV-2 au cours des deux prochaines années.

Nous nous attendons à ce que les résultats soient potentiellement pires en Afrique, parce qu'une premièrement, il y a une main-d'œuvre limitée,² and deuxièmement, il y a peu d'établissements de soins intensifs et de ressources en réanimation à travers l'Afrique pour fournir des soins suffisants. On estime qu'il y a 0,8 (95 % d'intervalle de confiance 0,3 à 1,45) lits de réanimation pour 100 000 habitants en Afrique..³ Il est probable que le volume d'admissions non planifiées associées au COVID-19 aura une incidence négative sur les résultats des soins de réanimation en Afrique.,⁴ d'autant plus que la capacité des systèmes de santé en Afrique à s'adapter et à s'étendre pendant la pandémie pour répondre à la charge de travail clinique est inconnue. En outre, les résultats des patients en réanimation sont mal documentés dans cet environnement sous-financé.

La plupart des pays d'Afrique en sont encore à la première phase de l'épidémie, ce qui donne l'occasion d'étudier l'utilisation des ressources en soins intensifs et leur impact sur les résultats des patients. Il est donc important d'établir quelles ressources, comorbidités et interventions sont potentiellement associées à la mortalité ou à la survie en Afrique. La diffusion rapide de ces résultats peut aider à éclairer la priorisation et l'utilisation appropriées des ressources pendant la pandémie de COVID-19 en Afrique. Ces points constituent la raison d'être de l'étude africaine sur les résultats des soins de réanimation des patients Covid-19 (ACCCOS).

Questions de recherche

Résultats primaires

Le résultat principal est la mortalité à l'hôpital chez les patients adultes référés à des unités de soins intensifs ou de réanimation à la suite d'une infection présumée ou connue de COVID-19 en Afrique.

Résultats secondaires

Déterminer les facteurs de risque (ressources, comorbidités et interventions) associés à la mortalité chez les patients adultes atteints d'une infection présumée ou connue de COVID-19 en Afrique.

Les questions de recherche à traiter sont les suivantes. Chez les patients atteints d'une infection présumée ou connue de COVID-19 en Afrique ;

1. Quelles sont les ressources en soins de réanimation associées à la survie ?
2. Quelles comorbidités des patients et d'autres facteurs de risque sont associés à la mortalité à l'hôpital ?
3. Quelles interventions hospitalières sont associées à la survie à l'hôpital ?

Méthodes

Une étude de cohorte d'observation prospective multicentrique africaine sur des patients adultes (18 ans) référés à des unités de soins intensifs ou de réanimation en Afrique avec une infection présumée ou connue de COVID-19 en Afrique. Le suivi des patients sera d'une durée maximale de 30 jours à l'hôpital.

Cette étude se déroulera d'avril à décembre 2020, avec une analyse provisoire après 250 à 300 décès enregistrés dans l'étude, ou en juin ou juillet 2020 si ce nombre de décès n'a pas été signalé dans l'étude. La raison de l'analyse provisoire, est de fournir potentiellement des données qui peuvent être associées à des résultats améliorés en Afrique, de manière temporelle pour une éventuelle mise en œuvre au cours de cette pandémie COVID-19.

Cette étude sera enregistrée sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Critères d'inclusion

Tous les patients consécutifs dans les centres participants référés pour admission à une unité de soins de soins intensifs ou de réanimation soupçonnés ou connus le COVID-19.

Critères d'exclusion

Aucun

Centres

Notre plan est de recruter le plus grand nombre possible de centres en Afrique et de leur demander d'inclure tous les patients admissibles dans l'étude.

Approbation de l'éthique

L'approbation de l'éthique sera obtenue auprès de chaque centre universitaire. Les membres du comité directeur veilleront à ce que l'approbation de l'éthique soit obtenue auprès de leurs centres respectifs. Les centres ne seront pas autorisés à consigner les données à moins que l'approbation de l'éthique ou une renonciation équivalente ne soit en place.

Le processus de consentement et l'inclusion des données dans l'étude seront les suivants. Nous nous attendons à ce que, pour la plupart des patients, le consentement au moment de l'admission aux soins intensifs soit inapproprié en raison de l'état du patient et de la gestion des soins intensifs nécessaire. Par conséquent, dans la plupart des cas, nous ne serons en mesure d'expliquer l'étude au patient qu'après l'amélioration clinique de leur état critique. Nous serons également en mesure d'expliquer l'étude à un représentant légal ou un mandataire, une fois que la prise en charge du patient aura été stabilisée en réanimation. Pour ces raisons, nous postulons pour :

i) « Consentement différé » pour les patients admis en réanimation, qui peuvent être donnés par le patient (après stabilisation ou rétablissement dans les soins intensifs) ou un représentant légal ou un mandataire (si le patient n'est pas en mesure de fournir son consentement).

ii) S'il n'y a pas de possibilité d'obtenir un « consentement différé » (c.-à-d. que le patient ne se rétablit pas suffisamment pour donner son consentement, et qu'il n'y a pas de représentant légal ou de procuration pour donner son consentement à la participation) avant que les résultats de l'étude ne soient atteints (c.-à-d. 30 jours à l'hôpital, ou le patient décède à l'hôpital), alors nous demandons au comité d'éthique de considérer la permission d'inclure les données du patient dans l'étude.

Les justifications de ce processus de consentement et de l'inclusion des données sont les suivantes. Nous nous attendons à ce que presque toutes les admissions en soins intensifs soient urgentes ou semi-urgentes. Les tentatives d'obtenir le consentement traditionnel pour les admissions de soins intensifs à prédominance urgentes et semi-urgentes, pouvant inclure des patients présentant un niveau de conscience diminué peut conduire à un enrôlement non consécutif des patients dans l'étude. Il est probable que cela conduirait à un échantillon biaisé, avec des estimations artificiellement faibles des résultats

défavorables chez les patients africains Covid-19 en réanimation, et des données qui ne sont pas généralisable à la majorité des patients africains Covid-19 en réanimation. Enfin, la production de données biaisées et peu généralisable ne réglerait pas la question de la recherche et déshonorerait ainsi les contributions des autres patients inclus, et constituerait une recherche inutile dans un environnement à ressources limitées.

Collecte et collation de données

Les données seront recueillies dans chaque centres sur des formulaires de record des cas en papier (FRC) pour chaque patient recruté. Les FRC en papier seront stockés dans un bureau verrouillé dans chaque centre, car ils incluront des données identifiables sur les patients afin de permettre le suivi des résultats cliniques. Les données seront ensuite pseudo-anonymisées par la génération d'un code numérique unique et transcrites par les enquêteurs locaux sur un CRF électronique basé internet. Chaque patient ne sera identifié sur le CRF électronique que par son code numérique ; ainsi, l'équipe d'étude de coordination ne peut pas retracer les données à un patient individuel sans contact avec l'équipe locale. Une liste de participants (patients) sera utilisée dans chaque centre pour jumeler les codes d'identification de la base de données à chaque patient afin d'enregistrer les résultats cliniques et de fournir les points de données manquants. L'accès au système de saisie de données sera protégé par le nom d'utilisateur et le mot de passe livrés pendant le processus d'inscription pour les enquêteurs locaux individuellement. Tous les transferts de données électroniques entre les centres participants et le centre de coordination seront cryptés à l'aide d'un protocole sécurisé (HTTPS/SSL 3.0 ou mieux). Les données seront anonymisées au cours du processus de transcription à l'aide des outils research Electronic Data Capture (REDCap) hébergés par Safe Surgery South Africa (SSSA). REDCap est une application sécurisée et basée sur le net conçue pour soutenir la capture de données pour les études de recherche.⁵ Des limites souples seront fixées pour la saisie des données, ce qui incitera les enquêteurs à entrer des données en dehors de ces limites. Dans les pays où l'accès à Internet est faible, les formulaires d'enregistrement papier peuvent être transmis à la SSSA, pour la saisie par la SSSA.

Les données pseudo-anonymisées (codées) peuvent également être envoyées par **courriel** au centre de coordination si nécessaire.

Chaque centre maintiendra un dossier d'essai sécurisé comprenant un protocole, un registre local de délégation d'enquêteur, la documentation d'approbation de l'éthique, la liste des participants, etc.

Une dernière impression sommaire des patients inclus présentant des variables principales devrait être produite pour chaque centre ainsi que la soumission finale de données pour vérifier l'exhaustivité et l'exactitude.

Base de données

Une base de données réaliste sera essentielle au succès de l'enquête, ce qui a été confirmé dans des études antérieures, par exemple l'étude EuSOS où des données presque complètes étaient disponibles sur 46 000 patients,⁶ et ASOS dans un environnement africain à ressources limitées avait des données complètes dans plus de 95 % des participants.² Nous avons adopté une base de données plus maigre que celle utilisée dans EuSOS ou ASOS, et nous croyons donc que ces points de données clés ne décourageront pas les centres de participer en raison d'un fardeau excessif de collecte de données.

Les coordonnateurs du Centre peuvent demander l'ajout d'un nombre limité de points de données à l'appui de la collecte de données de l'ACCCOS et des analyses régionales subséquentes. Tous les points de données supplémentaires doivent être discutés avec les Co-investigateurs principaux et, si nécessaire, le comité directeur.

Des données spécifiques au centre seront recueillies une fois pour chaque hôpital, notamment : centre secondaire/tertiaire, nombre de lits d'hôpitaux, nombre et niveau de lits de soins intensifs, détails sur l'état de remboursement de l'hôpital et des jours fériés ou d'autres facteurs locaux affectant les soins aux patients pendant la période d'étude, par exemple le ratio infirmière/patient.

Le formulaire d'enregistrement de cas (FRC) sera rempli pour chaque patient éligible admis à l'unité de soins intensifs ou en réanimation pendant la période d'étude (annexe 1). Les patients seront suivis jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Ceci sera censuré à trente jours c'est-à-dire les patients seront suivis jusqu'à la sortie ou pour trente jours selon la période la plus courte.

Calcul de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon dépendra du nombre de centres recrutés et de leur charge de travail respective. Chaque centre complétera également un outil de dépistage de tous les patients admissibles pendant la participation à l'étude. La durée de l'inscription sur un site sera déterminée par l'enquêteur principal local et les circonstances permettant la participation durant la pandémie du COVID-19.

Il y a environ 25 à 30 variables dans l'ensemble de données qui peuvent être associées à la mortalité chez les patients COVID-19 nécessitant une admission en soins intensifs. Nous prévoyons effectuer une analyse provisoire une fois que 250 à 300 décès sont enregistrés dans l'essai, afin de permettre l'évaluation de ces facteurs de risque dans une analyse de régression logistique, permettant environ 10 événements par variable.⁷ Si cette étape importante n'est pas franchie d'ici juin ou juillet 2020, une régression logistique limitée sera effectuée pour fournir des données pour éclairer la gestion ultérieure en Afrique pendant COVID-19.

Analyse statistique

Les données seront présentées au niveau national et au niveau continental africain. Toutes les données au niveau institutionnel seront anonymisées avant leur publication. Les variables catégoriques seront décrites comme des proportions et seront comparées à l'aide du test chi-carrés. Les variables continues seront décrites comme moyenne et écart standard si la variable est normalement distribuée ou médiane et interquartile si la variable n'est pas normalement distribuée. Des comparaisons de variables continues entre les groupes seront effectuées à l'aide de t-tests, ANOVA à sens unique ou un équivalent tests non paramétriques, le cas échéant. Une analyse univariée sera effectuée pour tester les facteurs associés aux complications postopératoires, à l'admission aux soins intensifs et au décès à l'hôpital.

Des modèles de régression logistique à un seul niveau et hiérarchiques à plusieurs niveaux seront construits pour identifier les facteurs indépendants associés à ces résultats et pour s'adapter aux différences dans les facteurs de confusion. Les facteurs seront entrés dans les modèles en fonction de leur relation univariée avec les résultats ($p < 0.05$), de la plausibilité biologique et du faible taux de données manquantes.

Les résultats de la régression logistique seront présentés comme des odds ratios (rapport de cote) ajustés avec des intervalles de confiance de 95 %. Les modèles seront évalués au moyen d'analyses de sensibilité pour explorer d'éventuels facteurs d'interaction et examiner tout effet sur les résultats. Une seule analyse finale est prévue à la fin de l'étude.

Mesure des résultats primaires

Incidence de la mortalité à l'hôpital chez les patients adultes référés à des unités de soins intensifs ou de soins élevés à la suite d'une infection présumée ou connue de COVID-19 en Afrique.

Mesures des résultats secondaires

Déterminer les facteurs de risque (ressources, comorbidités et interventions) associés à la mortalité chez les patients adultes atteints d'une infection présumée ou connue de COVID-19 en Afrique.

Organisation

L'ACCCOS est conduite sous les auspices de la Critical Care Society of South Africa (CCSSA). Le Comité directeur sera présidé par BB et PDG. Le Critical Care Society of South Africa est représentée par PDG. L'équipe de gestion de l'étude sera nommée par le Comité directeur et dirigée par BB et PDG. Les fonctions de cette équipe comprendront l'administration de toutes les tâches de projet, la communication entre les partenaires du projet (y compris les bailleurs de fonds, les membres du comité directeur, les coordonnateurs nationaux et locaux, etc.), la collecte et la gestion des données et la préparation des rapports pour les sites d'étude individuels. Le Comité directeur est responsable de la conduite scientifique et de la cohérence du projet. Le Comité directeur assurera la communication entre le bailleur de fonds, l'équipe de gestion de l'étude et les coordonnateurs au besoin.

Coordonnateurs de pays

Les coordonnateurs de pays seront nommés par le comité directeur pour diriger le projet au sein de chaque pays et :

- Identifier les coordonnateurs locaux dans les hôpitaux participants
- Aider à la traduction de la paperasserie d'étude au besoin
- Assurer la distribution des manuels de recherche, de l'ECRF et d'autres matériaux
- S'assurer que les approbations réglementaires nécessaires sont en place avant la date de début
- Assurer une bonne communication avec les sites participants dans son pays

Coordonnateurs locaux

Les coordonnateurs locaux dans les institutions individuelles auront les responsabilités suivantes :

- Assurer le leadership de l'étude dans leur institution
- Veiller à ce que toutes les approbations réglementaires pertinentes soient en place pour leur institution
- Assurer une formation adéquate de tout le personnel concerné avant la collecte de données
- Superviser la collecte quotidienne de données et aider à résoudre les problèmes
- Agir en tant que garant de l'intégrité et de la qualité des données collectées
- Assurer l'achèvement en temps opportun des ECRF
- Communiquer avec le coordonnateur national concerné

Gestion et propriété des données

Au nom du Comité directeur, le Safe Surgery South Africa (SSSA) agira à titre de gardien des données. Conformément aux principes de conservation et de partage des données, le comité directeur examinera, après la publication de l'ensemble de données, toutes les demandes raisonnables d'effectuer des analyses secondaires. La principale considération pour de telles décisions sera la qualité et la validité de toute analyse proposée. Seules les données sommaires seront présentées publiquement et toutes les données institutionnelles et patientes seront strictement anonymes. Les données individuelles fournies par les hôpitaux participants demeurent la propriété de l'établissement respectif. Une fois que chaque coordonnateur local aura confirmé que les données fournies par son hôpital sont à la fois complètes et exactes, on lui fournira une feuille de calcul des données brutes (non nettoyées) pour son hôpital.

La base de données complète de l'ACCCOS, anonymisée en ce qui concerne les patients et les hôpitaux participants, sera disponible gratuitement et publiquement deux ans après la publication du rapport scientifique principal. Dans l'entre temps, le comité directeur n'est pas tenu de communiquer des données à un collaborateur ou à un tiers s'il estime que cela n'est pas conforme aux objectifs plus larges du projet ACCCOS.

Plan de publication

Le comité directeur nommera un comité de rédaction pour rédiger le rapport scientifique de cette enquête, qui sera diffusé en temps opportun. Le groupe sera connu sous le nom de « les enquêteurs de l'ACCCOS ». On s'attend à ce qu'un certain nombre d'analyses secondaires soient effectuées. Les investigateurs de l'ACCCOS auront la priorité de diriger de telles analyses et sont encouragés à le faire. Les possibilités de participation et de paternité seront fondées sur la contribution à l'étude primaire. Le comité directeur examinera la validité scientifique et l'effet possible sur l'anonymat des centres participants avant d'accorder de telles demandes. Au besoin, un accord écrit préalable énoncera les modalités de ces collaborations. Le comité directeur doit approuver la version finale de tous les manuscrits, y compris les données de l'ACCCOS avant la soumission. En cas de désaccord au sein du comité directeur, les enquêteurs principaux rendront une décision. Toute analyse intégrant les données de l'ACCCOS provenant de deux sites d'étude ou plus sera considérée comme une analyse secondaire et soumise à ces règles. Le Comité directeur doit approuver la version finale de tous les manuscrits avant la soumission, qu'ils se rapportent à une partie ou à la totalité de l'ensemble de données ACCCOS.

Deliverables

Les principaux résultats seront les rapports scientifiques des résultats préliminaires des revues générales et spécialisées, les résumés pour présentation à des réunions nationales et internationales, y compris celles des sociétés soutenantes et un rapport final résumant les résultats globaux.

Références

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts HL, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *Lancet* 2018;391(10130):1589-98. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30001-1 [published Online First: 2018/01/08]
3. Ayebale AET, Kassebaum NJ, Roche AM, et al. Africa's Critical Care Capacity Before COVID-19. *Lancet* 2020;Submission under review
4. Skinner DL, De Vasconcellos K, Wise R, et al. Critical care admission of South African (SA) surgical patients: Results of the SA Surgical Outcomes Study. *S Afr Med J* 2017;107(5):411-19. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i5.11455 [published Online First: 2017/05/12]
5. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
6. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380(9847):1059-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61148-9 [published Online First: 2012/09/25]
7. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49(12):1373-9. doi: S0895-4356(96)00236-3 [pii] [published Online First: 1996/12/01]

Appendix 1

The African Covid-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) formulaire d'enregistrement de cas