



E N E R G Y

**The Ean NEuro-covid ReGistrY
Consortium**

(Consortium du registre neuro-covid de l'Académie européenne de neurologie)

Version 02

Mars 2021

Comité scientifique principal

Claudio Bassetti, service de neurologie, hôpital universitaire, 3010 Berne, Suisse

Ettore Beghi, service de neurosciences, Institut de recherche pharmacologique Mario Negri, Milan, Italie

Raimund Helbok, service de neurologie, unité de soins neurologiques, Innsbruck, Autriche

Elena Moro, service de neurologie, centre hospitalier universitaire, Grenoble, France

Pille Taba, clinique neurologique de Tartu — Hôpital universitaire

Michael Crean Presse et Communication, Académie européenne de neurologie (EAN, European Academy of Neurology), Vienne, Autriche

Comité consultatif

Tous les membres du groupe de travail EAN Covid-19

Comité scientifique élargi

Deux représentants de l'Italie, de l'Espagne et du Portugal, un représentant de chacun des autres pays participants.

Gestion des données

Lalit Kaltenbach, département des statistiques médicales, de l'informatique et de l'économie de la santé, Université de médecine d'Innsbruck, Autriche

Giorgia Giussani, service de neurosciences, Institut de recherche pharmacologique Mario Negri IRCSS, Milan, Italie

Analyse statistique

Département des statistiques médicales, de l'informatique et de l'économie de la santé, Université de médecine d'Innsbruck, Autriche

Elisa Bianchi, service de neurosciences, Institut de recherche pharmacologique Mario Negri IRCSS, Milan, Italie

Tableau des modifications

Date	Page/Section	Description de la modification
29 juillet	p. 6/section « Procédure »	Ajout d'une phrase afin d'inclure les données rétrospectives des patients
7 septembre	p. p. p.	Objectifs secondaires : Ajout de « ... et non européens » Méthodologie : « Seront inclus tous les patients COVID-19 qui ont été auscultés par un neurologue, ainsi que ceux qui répondent aux critères d'inclusion et dont le nom figure dans les registres locaux. Les cas prospectifs et rétrospectifs sont éligibles à l'inclusion. » CRF : Ajout de « Statut COVID-19 final »
19 septembre	p. 8	Informations sur le partage des données avec les pays tiers.
21°mars, 2021	p.°7	La phrase " ... ajustées en fonction des données démographiques, des comorbidités, du centre et du pays " a été modifiée en " ... ajustées en fonction des données démographiques, des comorbidités, de la vaccination, du centre et du pays ".
21°mars, 2021	p.°13	Ajout d'informations sur la vaccination lors de la visite à 6 mois et à 12 mois.

Contexte et problématique

Apparition imprévue d'une maladie causée par le virus COVID-19 a des conséquences dévastatrices sur la population et l'économie mondiales. Actuellement, l'Europe est le continent qui recense le plus de contaminations et de morts. Malgré l'augmentation exponentielle du nombre d'infections, il y a encore trop peu d'informations disponibles sur le spectre complet de la maladie. Les derniers rapports suggèrent fortement que les infections à la COVID-19 s'étendent à d'autres organes que le système respiratoire, tels que le système nerveux central et le système nerveux périphérique. L'atteinte du système nerveux peut être due à une action directe du virus sur le tissu nerveux et/ou à une action indirecte via l'activation de mécanismes à médiation immunitaire. En outre, la nécessité d'un séjour prolongé en unité de soins intensifs des patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 entraîne des effets indésirables bien connus sur le système nerveux central et périphérique, tels que le syndrome post soins intensifs (PCIS) et la faiblesse acquise aux soins intensifs.

Actuellement, les informations disponibles concernant l'atteinte du système nerveux au cours de cette épidémie se fondent sur des rapports de cas et des séries cliniques rétrospectives. Ces sources favorisent un biais de sélection, bien que selon certains indicateurs les complications neurologiques chez les patients COVID-19 aggravent l'issue de la maladie. En outre, les différences de propagation de l'infection en Europe et la variabilité des mesures adoptées pour lutter contre l'épidémie empêchent de contrôler correctement les caractéristiques cliniques de l'infection, notamment l'apparition de troubles neurologiques.

Les informations actuellement disponibles fournissent une vue d'ensemble du large spectre de symptômes, de signes et de diagnostics associés à une infection à la COVID-19. Cependant, au vu des importantes différences quant à la chronologie et à la gravité de l'épidémie au sein des différents pays européens, il est impossible d'établir une corrélation entre le dysfonctionnement des fonctions neurologiques et l'issue de l'infection. Par conséquent, il est particulièrement difficile d'adopter des mesures de prévention adaptées sans collecter, de manière systématique, des informations relatives à une cohorte de patients bien définie. Seul un registre permet de mettre en lumière l'impact et les caractéristiques générales des complications neurologiques de l'épidémie de la COVID-19, ainsi que le lien entre ces complications et les caractéristiques démographiques et cliniques des individus infectés.

Objectifs

Le principal objectif de ce registre international est de fournir des données épidémiologiques relatives aux manifestations neurologiques (symptômes/signes et diagnostics) chez les patients atteints de la COVID-19 rapportées par les neurologues dans les établissements de soins ambulatoires, les services des urgences, et les services des hôpitaux. Le registre EAN peut être mis en œuvre comme un registre *autonome* pour les patients COVID-19 ou comme un *addendum* à un registre existant ne ciblant pas les signes et symptômes neurologiques.

1. Objectifs principaux :

- a. Évaluer la prévalence des manifestations neurologiques chez les patients COVID-19 *confirmés*
- b. Évaluer les caractéristiques générales des manifestations neurologiques

2. Objectifs secondaires :

- a. Collecter des données épidémiologiques sur les manifestations neurologiques de l'infection à la COVID-19 dans les pays européens et non européens

- b. Évaluer la prévalence de manifestations neurologiques chez les patients suspectés de COVID-19
- c. Étudier l'issue des manifestations neurologiques chez les patients COVID-19 (y compris l'incidence des nouvelles manifestations neurologiques)
- d. Évaluer l'incidence des manifestations neurologiques lors du suivi

Hypothèses de travail

1. Les manifestations neurologiques sont relativement courantes chez les patients atteints de la COVID-19
2. Les manifestations neurologiques peuvent varier d'un pays à l'autre
3. Les manifestations et les complications neurologiques contribuent à l'aggravation de l'issue de la maladie chez les patients confirmés COVID-19.

Promoteur

Le registre est promu et approuvé par l'Académie européenne de neurologie (EAN).

Participants au registre

Les sociétés nationales de neurologie ou les services de neurologie des centres académiques individuels peuvent demander à participer au consortium ENERGY.

Conception de l'étude

Méthodologie

Il est demandé aux neurologues de mettre ce protocole d'étude en œuvre au sein de leur établissement/clinique, d'évaluer et d'enregistrer les données (notamment les données démographiques), ainsi que les symptômes et les signes neurologiques des patients suspectés de COVID-19 ou confirmés COVID-19, conformément au cahier d'observation électronique (eCRF) disponible en annexe. Seront inclus tous les patients COVID-19 qui ont été auscultés par un neurologue, ainsi que ceux qui répondent aux critères d'inclusion et dont le nom figure dans les registres locaux. Les cas prospectifs et rétrospectifs sont éligibles à l'inclusion.

Pour répondre aux exigences minimales, les patients COVID-19 présentant des symptômes et/ou des signes neurologiques et/ou des troubles neurologiques définis doivent être inscrits (voir les critères d'inclusion). Toutefois, l'inclusion de TOUS les patients confirmés COVID-19 est encouragée, afin d'avoir suffisamment de données pour calculer la proportion de la population infectée qui est attribuable aux troubles neurologiques et comparer le spectre global de la maladie entre les patients présentant des manifestations neurologiques et ceux qui n'en présentent pas. Dans les centres acceptant d'inclure tous les patients COVID-19, un autre médecin peut être désigné comme responsable des inscriptions.

Patients

Critères d'inclusion

Pour tous les patients COVID-19

- Est âgé de 18 ans ou plus
- Présente des symptômes suggérant une infection à la COVID-19 OU infection à la COVID-19 confirmée
- A exprimé son consentement éclairé (conformément aux exigences des autorités de réglementations locales).

Pour les patients COVID-19 présentant des signes, des symptômes neurologiques et/ou des troubles neurologiques définis

- Est âgé de 18 ans ou plus
- Présente des symptômes suggérant une infection à la COVID-19 OU infection à la COVID-19 confirmée
- A passé un examen neurologique/A consulté un neurologue
- A exprimé son consentement éclairé (conformément aux exigences des autorités de réglementations locales).

Critères d'exclusion

- Présente des symptômes suggérant une autre infection (pulmonaire/systemique) qu'une infection à la COVID-19 ET autre infection confirmée.

Procédure

L'inclusion des patients peut se faire de manière prospective, c'est-à-dire au moment de la consultation ou à la sortie du patient de l'établissement de santé, en fonction de ce qui convient le mieux, ou de manière rétrospective, si le patient répond à tous les critères d'inclusion. Les consultations peuvent être effectuées dans n'importe quel type d'établissement de santé (services de soins ambulatoires, services des urgences, services hospitaliers). Si au moment de la consultation, le tableau clinique du patient est incomplet, le neurologue est invité à prendre contact avec le médecin traitant dès la sortie du patient, afin de compléter l'eCRF. La collecte des données est réduite au minimum afin d'éviter tout risque d'attrition et de perte de données en raison des contraintes imposées par l'épidémie. Aucune enquête supplémentaire n'est nécessaire, à l'exception faite d'un examen neurologique détaillé et des variables communes enregistrées au cours de cette pandémie. Les inscriptions restent ouvertes jusqu'à la fin de l'épidémie.

Tous les patients inscrits présentant des symptômes neurologiques seront suivis pendant 12 mois : ils recevront un appel téléphonique à 6 et 12 mois pour vérifier les conditions cliniques et les capacités fonctionnelles, et identifier toute manifestation neurologique étant apparue après la phase critique de la maladie. C'est le neurologue (ou un partenaire du groupe de travail local désigné) qui sera chargé du suivi.

Ce protocole s'accompagne d'un guide en annexe pour définir chaque variable et faciliter la collecte des données via l'eCRF.

Plan d'analyse statistique

Des statistiques descriptives seront effectuées à partir de toutes les variables collectées dans le registre. Les statistiques inférentielles incluront les analyses univariées et multivariées. Les données relatives à chacun des symptômes, signes et diagnostics neurologiques seront croisées avec les données démographiques et autres variables cliniques, telles que les comorbidités et les principales complications liées à l'infection. Ces données seront présentées en tant qu'échantillon unique, ainsi que pour chacun des pays. Les diagnostics neurologiques établis au moment de l'infection seront

comparés au statut conféré lors de la dernière observation (rétabli, vivant avec troubles fonctionnels, décédé). La prévalence des symptômes, des signes et des diagnostics neurologiques sera calculée en utilisant le nombre de consultations neurologiques comme dénominateur, ainsi que les symptômes/signes, et les diagnostics neurologiques, de manière distincte, comme groupe. Les analyses multivariées seront également réalisées en utilisant des modèles de régression logistique. L'état de santé lors de la dernière observation (vivant avec ou sans troubles fonctionnels/décédé) sera utilisé comme variable dépendante et les diagnostics neurologiques comme variables indépendantes. Ces variables seront ajustées en fonction des données démographiques, des comorbidités, de la vaccination, du centre et du pays. Les données de suivi concernant les survivants seront analysées à l'aide de courbes Kaplan-Meier, en utilisant un diagnostic neurologique comme variable d'issue, et les données démographiques et les comorbidités comme indicateurs de pronostics. Les comparaisons seront testées à l'aide du test de Log-Rank, et les indicateurs de pronostics indépendants seront évalués avec des modèles à risques proportionnels de Cox, ajustés en fonction du centre et du pays. Le seuil de signification sera établi à 5 % ($p = 0,05$).

Calcul de la taille de l'échantillon. Les principaux objectifs de ce registre sont de déterminer la prévalence et les caractéristiques générales des manifestations neurologiques chez les patients COVID-19. Les hypothèses émises dans ce registre sont exploratoires. Par conséquent, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée.

Rapport bénéfice/risque

ENERGY n'interférera d'aucune manière que ce soit dans le diagnostic et les décisions thérapeutiques prises par les médecins traitants quant à la gestion de la maladie. Grâce à un examen neurologique, il serait possible de détecter de manière précoce les symptômes et signes neurologiques des patients, ce qui pourrait permettre ensuite d'élaborer un parcours de traitement spécifique. Par conséquent, la détection de complications pourrait mener à une meilleure gestion des patients inclus dans ce registre.

La collecte des données permettra de mieux comprendre les manifestations et les complications liées aux maladies neurologiques chez les patients suspectés de COVID-19 et les patients confirmés COVID-19, ce qui est important pour identifier au plus tôt les principaux symptômes neurologiques lors de l'épidémie.

Collecte des données

Les données seront collectées via un eCRF basé sur le Web (REDCap) et seront stockées dans une base de données protégée par un mot de passe, qui ne sera pas directement accessible depuis Internet. Le mot de passe sera fourni à chacun des sites participants. Chaque centre se verra attribuer un code numérique généré par la base de données centrale. Les données seront stockées de façon sécurisée au département de statistiques médicales, d'informatique et de l'économie de la santé de l'université de médecine d'Innsbruck (Autriche), mandaté par le bureau central d'EAN. Toutes les procédures seront effectuées conformément au règlement européen 2016/679 (DSGVO *fr.* RGPD) sur la protection des personnes physiques à l'égard du traitement et de la circulation des données à caractère personnel.

Normes éthiques

Les chercheurs principaux (CP) veilleront à ce que l'étude soit menée conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux bonnes pratiques cliniques.

Comité d'éthique

Le chercheur principal est chargé de communiquer le protocole aux comités d'éthique locaux. Toute modification apportée au protocole devra être étudiée et approuvée par le comité d'éthique avant d'être intégrée à l'étude. Seules les données individuelles collectées après l'obtention du consentement éclairé du patient pourront être utilisées. Chacun des patients éligibles recevra un code anonyme.

Confidentialité des données

Les données confidentielles relatives aux participants et aux centres sont confiées uniquement aux chercheurs principaux. Les membres de l'équipe médicale ou administrative ayant accès aux données sont soumis à un devoir de confidentialité et de protection des données. Par conséquent, le protocole de l'étude, la documentation, les données et tout autre type d'informations générées seront maintenus confidentiels par le biais de protocoles d'accord de confidentialité stricts.

Le commanditaire de l'étude (L'Académie européenne de neurologie, EAN) et les représentants des autorités locales sont autorisés à prendre connaissance des documents et des dossiers que le

chercheur local se doit de tenir pour chacun des participants inscrits dans ce registre. Les données de recherche du registre, qui sont utilisées à des fins d'analyses statistiques et de recherches scientifiques, seront transmises aux gestionnaires des données et aux statisticiens du registre. À cet effet, les données seront dépersonnalisées et anonymisées dès leur saisie dans l'eCRF par les CP ou les centres locaux. Les participants individuels et leurs données de recherches seront identifiés à l'aide d'un numéro d'identification unique. Le système d'eCRF utilisé par les sites cliniques et le personnel de recherche sera sécurisé et protégé par un mot de passe. Dans le cas où un centre serait temporairement dans l'incapacité d'accéder à l'eCRF ou de le compléter, un CRF papier sera disponible sur demande. Afin de faciliter la gestion et de préserver l'exactitude des données, cette possibilité ne doit être envisagée qu'à titre exceptionnel. Ces documents seront intégrés à l'eCRF au bureau central de l'EAN, en collaboration avec le personnel de recherche de l'université de médecine d'Innsbruck et de l'institut Mario Negri de Milan.

Propriété et partage des données

Bien qu'ENERGY est un addendum aux autres registres et bases de données, des collaborations formelles peuvent être établies avec les organisations européennes et internationales pour partager les variables communes dans le but de fournir une vue d'ensemble de la situation en Europe et dans le monde, à des fins comparatives. Pour les pays disposant de leurs propres registres/bases de données, et qui souhaitent partager leurs données, mais ne souhaitent pas utiliser ce registre, les données seront alors comparées sous forme agrégée à l'aide de plans statistiques pré-spécifiés. Les données collectées par les centres individuels seront accessibles à ces centres, sans restriction. Tous les participants sont enregistrés en tant que membre actif du consortium Energy.

Les données collectées peuvent également être utilisées pour tester les hypothèses scientifiques émises par tout autre membre actif. Toutefois, ces hypothèses doivent s'illustrer par des protocoles ad hoc qui seront soumis pour approbation au comité scientifique principal du registre. Ces rapports scientifiques doivent être publiés au nom de l'EAN et des sociétés neurologiques associées.

Les sites participants seront tenus informés de tout accord de partage de données signé avec des organisations situées dans des pays non associés à l'Union européenne.

Publication et paternité

Les données seront mises à la disposition de la communauté scientifique par le biais de résumés d'article ou d'articles scientifiques envoyés à des revues évaluées par des pairs. La paternité du manuscrit principal suivra les recommandations de l'ICMJE. Ainsi la qualité d'auteur sera attribuée aux personnes remplissant les quatre critères suivants :

- Contributions substantielles à la conception ou aux méthodes de la recherche ou à l'acquisition, l'analyse ou l'interprétation des données ; ET
- Rédaction préliminaire de l'article ou sa révision critique impliquant une contribution importante au contenu intellectuel ; ET
- Approbation finale de la version à publier ; ET
- Engagement à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la recherche en veillant à ce que les questions liées à l'exactitude ou l'intégrité de toute partie de l'œuvre soient examinées de manière

appropriée et résolues.

Un comité de rédaction composé du comité scientifique principal sera chargé de la rédaction et se verra attribuer la qualité d'auteur du manuscrit. Toute publication sera effectuée au nom du consortium ENERGY. Toute personne répondant aux critères en matière de qualité d'auteur seront listés comme tel. Chaque centre sera à minima mentionné à côté du nom de l'un des auteurs et répertorié sous « au nom du consortium ENERGY » dans les principales publications disponibles dans PubMed. Les autres auteurs seront énumérés en fonction de la contribution de chaque site au registre. La contribution de chaque auteur au sein du consortium sera mentionnée.

Cahier d'observation (CRF)

ID du centre

Code du patient

Lieu de la consultation

- Hôpital
- Service des urgences
- Services de soins ambulatoires
- Autre (précisez)

Année de naissance

Genre

Taille

Poids

Fumeur (non/oui)

Source de contagion

- Lieu de travail
- Membre de la famille
- Interaction sociale
- Voyage
- Autre (précisez)

Date d'apparition des premiers symptômes de l'infection

Statut COVID-19 final

Comorbidités (non/oui)

Si oui, cochez toutes les réponses qui s'appliquent

- Hypertension artérielle
- Diabète
- Maladie cardiovasculaire
- Insuffisance rénale chronique
- Maladie chronique du foie
- Maladie pulmonaire/bronchique chronique
- Anémie
- Cancer
- Maladie à médiation immunitaire
- Autre maladie non neurologique (précisez)

Score de Rankin modifié antérieur à la maladie neurologique

Complications liées à la COVID-19 (pas indiqué dans le dossier médical) (non/oui)

Si oui, cochez toutes les réponses qui s'appliquent

- Dyspnée
- Pneumonie
- Maladie cardiovasculaire
- Insuffisance/dialyse rénale
- Trouble de la coagulation sanguine/coagulopathie intravasculaire disséminée
- Choc septique
- Oxygénation par membrane extracorporelle
- Autre (précisez)

Admission à l'hôpital (non/oui)

Admission à l'unité de soins intensifs (non/oui)

Ventilation mécanique (non/oui)

Nouveaux symptômes/signes/diagnostics neurologiques (non/oui)

Si oui :

Date de début des symptômes/signes neurologiques

Cochez tous les symptômes/signes pertinents et précisez s'ils sont liés à la COVID-19 ou non

- Maux de tête
- Hyposmie/Agueusie
- Dystonie neurovégétative
- Vertige
- Myalgie
- Troubles du sommeil
- Somnolence diurne excessive/hypersomnie
- Déficience cognitive
- Syndrome dysexécutif
- Délirium hyperactif
- Délirium hypoactif/encéphalopathie aiguë
- Stupeur/coma
- Syncope
- Convulsions/état de mal épileptique
- Méningite/Encéphalite
- Accident vasculaire cérébral
- Troubles du mouvement
- Ataxie

- Troubles de la moelle épinière
- Neuropathie périphérique
- Autre (précisez)

Tests de diagnostics

- LRC (non/oui)
- Scanner/IRM (non/oui)

Issue

- Score de Rankin modifié au moment de la sortie
- Si le patient est décédé, date de décès
- Si le patient est décédé, autopsie (non/oui)

Suivi

6 mois

- Score de Rankin modifié
- Vaccination (oui/non)
- Apparition de nouveaux problèmes neurologiques (non/oui)
- Si oui, date de début et spécification
- Si le patient est décédé, date de décès
- Si le patient est décédé, autopsie (non/oui)

12 mois

- Score de Rankin modifié
- Vaccination (oui/non)
- Apparition de nouveaux problèmes neurologiques (non/oui)
- Si oui, date de début et spécification
- Si le patient est décédé, date de décès
- Si le patient est décédé, autopsie (non/oui)