

## Service de Recherche Clinique (SRC)

Tél : 01.48.03.65.56

Fax: 01.81.51.12.01

### **Sadia MEDAOURI – Cheffe de projet**

Mail: [smedaouri@for.paris](mailto:smedaouri@for.paris)

Tél : 01.48.03.62.77

### **Célia UDINO – ARC**

Mail: [cudino@for.paris](mailto:cudino@for.paris)

Tél : 01.48.03.65.56 puis 80.25

### **Zineb ALI – TEC référent**

Mail : [zali@for.paris](mailto:zali@for.paris)

Tél : 01.48.03.65.56 puis 80.38

## **Data Manager (eCRF)**

François PIERRANG

## **Responsable Vigilance :**

Dr Ali FEKRAOUI



HÔPITAL FONDATION  
Adolphe de ROTHSCHILD  
LA RÉFÉRENCE TÊTE ET COU

## **NEUROCOVID**

*Recherche de la persistance du SARS-CoV-2 dans les muqueuses olfactives de patients ayant des symptômes prolongés de COVID-19 avec plaintes neurocognitives : une étude cas/témoins multicentrique prospective transversale (Étude RIPH1)*

### Étude multicentrique :

**Centre n°1** : Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild  
(ouvert aux inclusions)

**Centre n°2** : Lariboisière

**Centre satellite** : Institut du Cerveau et de la Moelle (La Pitié-Salpêtrière)

### Investigateur coordonnateur :

**Dr Mathieu VEYRAT**

Mail : [mveyrat@for.paris](mailto:mveyrat@for.paris)

Tél : 01.48.03.73.67

### Méthodologiste :

**Dr Chloé LE COSSEC**

Mail : [clecossec@for.paris](mailto:clecossec@for.paris)

Tel : 01.48.03.66.06

### Responsables scientifiques :

**Pr Dominique SALMON-CÉRON**

Mail : [dominique.salmon@aphp.fr](mailto:dominique.salmon@aphp.fr)

Tél : 01.42.34.79.56

**Dr Françoise LAZARINI**

Mail : [lazarini@pasteur.fr](mailto:lazarini@pasteur.fr)

Tél : 01.44.38.92.74

## Calendrier de l'étude

- ❖ Nombre de patients attendus : **50 (25 cas / 25 témoins)**
- ❖ Période d'inclusion : **24 mois**
- ❖ Durée de participation de chaque sujet : **1 mois**
- ❖ Durée totale de l'étude : **25 mois**

### Objectif principal

Comparer la proportion de patients ayant de l'ARN viral SARS-CoV-2 au niveau des fentes olfactives dans un groupe de cas (présentant un 1<sup>e</sup> épisode de COVID-19 confirmé avec persistance depuis au moins 2 mois d'au moins une plainte cognitive) par rapport à un groupe témoin (présentant un 1<sup>e</sup> épisode de COVID-19 confirmé et ayant guéri sans séquelle).

### Critère de jugement principal

**Présence (oui/non) d'ARN de SARS-CoV-2 au niveau de la muqueuse olfactive.**

### Objectifs secondaires

1. Comparer de façon semi-quantitative la quantité de virus SARS-CoV-2 présent au niveau de la muqueuse olfactive parmi les participants ayant une détection du virus SARS-CoV-2 selon le groupe (cas versus témoin).
2. Comparer la proportion de prélèvements positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 pour lesquels le virus SARS-CoV-2 est cultivable selon le groupe (cas versus témoin).
3. Décrire les anomalies cellulaires et cytokiniques observées dans les muqueuses olfactives.
4. Décrire les lésions métaboliques cérébrales en TEP et radiologiques en IRM en tenseur de diffusion.

#### Dans le groupe des cas :

5. Rechercher des corrélations ou associations entre les anomalies virologiques et cellulaires observées dans les muqueuses olfactives et la sévérité du profil clinique.

### Critères d'exclusion secondaire

#### Pour les témoins uniquement

- × RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur le prélèvement rhinopharyngé pratiqué le jour de l'inclusion
- × Sérologie SARS-CoV-2 avec IgM positive sur le prélèvement sanguin pratiqué le jour de l'inclusion
- × Score de MoCA < 27 le jour de l'inclusion
- × Plainte neurocognitive (réponse positive à l'une des 3 questions issues de l'échelle de Thomas Antérion)

## Critères d'inclusion

### Cas et témoins :

- ✓ Patients âgés de 18 à 60 ans
- ✓ Bonne maîtrise orale et écrite du français
  - Niveau d'éducation ≥ 7 ans de scolarisation
- ✓ Épisode initial de la COVID-19 dans un délai d'au moins 2 mois
- ✓ Épisode initial symptomatique de la COVID-19, défini par l'association d'au moins 3 critères de survenue brutale dans un contexte épidémique parmi : fièvre, céphalée, fatigue, myalgie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, diarrhée, odynophagie, anosmie, agueusie, dysgueusie, rhinorrhée
- ✓ Symptômes initiaux non expliqués par un autre diagnostic
- ✓ Épisode initial de la COVID-19 documenté par une RT-PCR positive et/ou test antigénique au SARS-CoV-2
- ✓ Consentement exprès de participation à l'étude
- ✓ Affilié à un régime de sécurité sociale

### Cas uniquement :

- ✓ Présence d'au moins un des symptômes initiaux au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie
- ✓ Symptômes prolongés non expliqués par un autre diagnostic sans lien connu avec la COVID-19
- ✓ Plainte(s) neurocognitive(s) préalablement objectivée(s) par un neurologue et après réalisation d'un bilan neuro-psychologique
- ✓ Retentissement des troubles neurocognitifs sur la vie quotidienne authentifié par un Glasgow outcome scale extended ≤ 7
- ✓ Évolution des plaintes depuis 2 mois par rapport à la date de leur 1<sup>e</sup> apparition

## Critères de non inclusion

- × Patient bénéficiant d'une mesure de protection juridique
- × Femme enceinte ou allaitant
- × Absence de contraception efficace chez femmes en âge de procréer
- × Au moins une pathologie neurologique parmi encéphalopathie ; encéphalite ; forme neurologique sévère de l'épisode initial de la COVID-19 ; maladie neurodégénérative
- × Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- × Antécédent psychiatrique grave
- × Pathologie naso-sinusienne connue
- × Trouble de l'hémostase
- × Traitement par antiagrégant plaquettaire (dernière prise d'aspirine dans un délai <5 jours, dernière prise de clopidogrel ou de prasugrel dans un délai <7 jours)
- × Traitement par anticoagulant (dernière injection d'héparine dans un délai <24 heures, dernière prise d'un anticoagulant oral (antivitamine K ou anticoagulant oral direct) dans un délai <5 jours)
- × Contre-indication à l'utilisation de la lidocaïne
- × Ré-infection SARS-CoV2 (RT-PCR positive) dans les deux derniers mois

## Déroulement des 3 visites

	Pré-inclusion J0 - 8 semaines maximum	Inclusion J0	Visite d'imagerie J0 + 4 semaines maximum
Mode de réalisation de la visite	Consultation de neurologie	Consultation ORL	Consultation médecine nucléaire
Information	R (cas)	R (cas et témoins)	
Recueil du consentement		R (cas et témoins)	
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	R (cas)	R (cas et témoins)	
Examen clinique ORL		R (cas et témoins)	
Évaluation du goût et de l'odorat selon : - l'échelle visuelle analogique EVA odorat et goût et - le questionnaire d'auto-évaluation taste and smell (TTS)		S (cas) R (témoins)	
Prélèvement naso-pharyngé pour RT-PCR SARS-CoV-2		R (cas et témoins)	
Deux prélèvements nasaux (un par narine) par brossage profond au niveau de la fosse nasale sous anesthésie locale pour RT-PCR SARS-CoV-2 et analyse des anomalies cellulaires et cytokiniques		R (cas et témoins)	
Prélèvement sanguin pour sérologie SARS-CoV-2		S (cas) R (témoins)	
MoCA	S (cas)	R (témoins)	
Recherche de plainte(s) neurocognitive(s) par 3 questions issues de l'échelle de Catherine Thomas-Antérion	S (cas)	R (témoins)	
*TEP IRM cérébrale fonctionnelle (IRM cérébrale et des bulbes olfactifs couplée au TEP 18F-FDG)			S (cas) R (témoins)

\* Examen qui permet d'identifier les mécanismes sus et sous activés

- Les cas sont identifiés en consultation d'infectiologie du Pr Dominique Salmon (**Institut Fournier**)
- Les visites **Pré-inclusion** et **Inclusion** sont réalisées **le même jour**