

SYNOPSIS – ANNEXE FRANÇAISE

Réservé au promoteur	N° Inserm	IDRCB	N° CPP IDF VI	MR	N° Clinical Trial
	C20-05	2020-A00256-33	11-20 20.02.04.68737	001	NCT04262921
Qualification Réglementaire	<input type="checkbox"/> RIPH du 1° médicament <input type="checkbox"/> RIPH du 1° médicament thérapie innovante <input type="checkbox"/> RIPH du 1° dispositif médical <input type="checkbox"/> RIPH du 1° hors produit de santé		<input checked="" type="checkbox"/> RIPH du 2° à risques et contraintes minimales <input type="checkbox"/> RIPH du 3° non interventionnelle		

Titre complet en français

Protocole de caractérisation clinique des infections émergentes sévères

Titre complet en anglais

Clinical Characterisation Protocol for Severe Emerging Infections

Titre abrégé/ACRONYME

French COVID-19

VERSION N°2.0 DU 03/03/2020

CONFIDENTIEL

Investigateur coordonnateur : Pr Yazdan YAZDANPANAH Fonction : PU-PH Unité Inserm d'affiliation : IAME, UMR 1137 DR de rattachement : DR Paris VII Adresse : Hôpital Bichat-Claude Bernard 46, rue Henri Huchard 75018 Paris Tel : 01 40 25 78 93 Fax : 01 40 25 88 60 Email : yazdan.yazdanpanah@aphp.fr	Responsable scientifique: Pr Xavier DUVAL Fonction : PU-PH Unité Inserm d'affiliation : CIC 1425 DR de rattachement : DR Paris VII Adresse : Hôpital Bichat-Claude Bernard 46, rue Henri Huchard 75018 Paris Email : xavier.duval@aphp.fr Méthodologie et statistique : Cédric LAOUENAN / France MENTRE Unité Inserm d'affiliation : CIC-EC 1425 Adresse : 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France Tel : 33 (0)1 40 25 79 41 Email : cedric.laouenan@inserm.fr
---	---

Monocentrique

Multicentrique

Nationale

Européenne/Internationale

Promoteur :

Inserm - Pôle Recherche Clinique (PRC)
 Biopark, Bâtiment A, 8 rue de la Croix Jarry,
 75013 Paris

Contact :

Christelle Delmas, Chef de projet Inserm
christelle.delmas@inserm.fr
rgrc.siege@inserm.fr
 Tél: 01 82 53 33 68 / Fax: 01 44 23 67 10

HISTORIQUE DES VERSIONS

Partie réservée au promoteur

Version	Date	Motif de la modification
1.0	04/02/2020	Soumission initiale
2.0	03/03/2020	1 ^{er} amendement portant sur : -la mise à jour du nom de la maladie à coronavirus 2019 : Covid-19 sur l'ensemble des documents de la recherche et particulièrement dans l'acronyme de l'étude ; -le nom du virus en raison d'une nouvelle appellation internationale : nCoV remplacé par SARS-CoV-2 ; -la mise à jour de la population étudiée ; -la traduction de l'autoquestionnaire des symptômes en anglais et chinois ; -l'introduction de 4 autoquestionnaires validés visant à mesurer l'impact médico-psychologique de la maladie ; -la correction d'informations erronées dans la partie vigilance ; -la modification des calendriers des échantillons biologiques collectés amenant à une diminution du volume des échantillons collectés ; -la mise à jour des laboratoires impliqués dans le projet.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de recherche clinique
BI	Brochure investigateur
CIC	Centre d'investigation clinique
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case report form/ Cahier observation
CV	Curriculum vitae
DM	Dispositif médical
DTA/MTA	Data transfert agreement /Material Transfert Agreement
EI/EIG	Evènement ou effet indésirable / Evènement indésirable grave
ISARIC	International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium
ITMO	Institut thématique multi-organismes
MR	Méthodologie de référence (CNIL)
MTI	Médicament de thérapie innovante
SARS-CoV-2	Nouveau coronavirus 2019
PRC	Pôle Recherche Clinique de l'Institut de Santé Publique de l'Inserm
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RQRC	Cellule « Réglementation et qualité en recherche clinique » du PRC
VRB	Fichier national des volontaires (volontaires recherche nationale)

SOMMAIRE

1.	RESUME DU CONTEXTE	6
2.	OBJECTIFS	6
	2.1. Objectif principal	6
	2.2. Objectifs secondaires.....	6
3.	CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	7
	3.1. Domaine de recherche.....	7
	3.1. Qualification de la recherche	7
	3.2. Méthodologie de la recherche	7
	3.3. Calendrier prévisionnel de la recherche	7
4.	SELECTION DES PERSONNES.....	7
	4.1. Population étudiée	7
	4.2. Critères d'inclusion.....	7
	4.3. Critères de non-inclusion	8
	4.4. Critères d'exclusion secondaire.....	8
	4.5. Modalités de recrutement	8
5.	REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE	8
	5.1. Inclusion, information, et consentement	8
	5.2. Suivi	8
	5.3. Arrêt de participation de la personne à la recherche.....	9
	5.4. Fin de recherche.....	9
	5.4.1. Définition de la fin de la recherche.....	9
	5.4.2. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche	9
6.	ECHANTILLONS BIOLOGIQUES.....	9
	6.1. Conditions de prélèvement	9
	6.2. Laboratoires de virologie	9
	6.3. Transport.....	10
	6.4. Stockage au CNR et/ou destruction	10
7.	VIGILANCE DE LA RECHERCHE	10
	7.1. Définitions	10
	7.1.1. Grossesse	11
	7.2. Responsabilités de l'investigateur	11
	7.2.1. Evaluation par l'investigateur.....	11
	7.3. Responsabilité du promoteur.....	12
	7.3.1. Déclaration des faits nouveaux de sécurité	12
8.	RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES	12
	8.1. Description des données recueillies	12
	8.2. Définition des données sources.....	13
	8.3. Circuit des données	13
	8.4. Conservation des documents de la recherche	13
9.	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.....	13
	9.1. Responsable de l'analyse statistique.....	13
	9.2. Calcul d'effectif.....	14
10.	DATA SHARING	14
11.	CONFIDENTIALITE	14
	11.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes	14
	11.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de la recherche.....	14

12. COMMUNICATION	14
12.1. Modalités relatives à la publication des résultats	14
12.2. Modalités relatives au résumé du rapport final et au rapport final.....	15
12.3. Modalités d'information des personnes ayant participé à la recherche sur ses résultats globaux	15
12.4. Modalités d'information des personnes sur les données de santé en cours et après la recherche	15
12.5. Modalités relatives à la communication presse	16
13. PROTECTION DES PERSONNES	16
13.1. Justification éthique du protocole	16
13.1. Adéquation du lieu à la recherche	16
13.2. Dispositions éthiques et réglementaires	16
13.3. Comité de Protection des Personnes (CPP)	16
13.4. ANSM.....	16
13.5. Cnil	16
13.6. Assurance	17
14. GOUVERNANCE ET COMITE.....	17
14.1. Consortium.....	17
14.2. Comité de pilotage :	17
15. ASSURANCE QUALITE	17
15.1. Description	17
15.2. Monitoring (contrôle qualité de la recherche)	18
16. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE	18
17. ANNEXES	19
17.1. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique comprenant en annexe 2 le volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne	19
17.2. Calendriers des prélèvements	19
17.3. Auto-questionnaires des symptômes.....	19
17.4. Formulaires EIG + suivi de grossesse	19
17.5. Autoquestionnaire visant à mesurer l'impact médico-psychologique.....	19
17.6. Attestation d'assurance	19
17.7. CNIL Récépissé MR001	19
17.8. Avis favorable du CPP	19

1. RESUME DU CONTEXTE

Le 31 décembre 2019, l'OMS a été informée d'un groupe de cas de pneumonie de cause inconnue détectés dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei en République populaire de Chine. Par la suite, un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) a été identifié comme étant la cause de leur maladie.

Sur la base d'une étude d'observation mondiale préexistante des infections respiratoires aiguës sévères (SPRINT-SARI), le Consortium international sur les infections respiratoires aiguës sévères et émergentes (ISARIC) a préparé un protocole de caractérisation clinique des infections émergentes sévères et un cahier d'observation (CRF) pour aider à la collecte de données cliniques standardisées de patients hospitalisés en raison d'une infection émergente sévère. Ce protocole est aujourd'hui proposé pour les infections possibles ou confirmées par le SARS-CoV-2. Il a fait l'objet d'un examen approfondi et d'une validation par des experts cliniques internationaux.

Dans le passé, les données cliniques sur les infections émergentes n'ont pas été collectées, normalisées ou partagées assez rapidement pour caractériser la réponse à l'épidémie et les soins aux patients. Cette collecte de données standardisées devrait permettre d'améliorer les connaissances scientifiques et médicales et ainsi d'améliorer les soins aux patients.

L'urgence sanitaire dans laquelle se trouve la France nous conduit à devoir mettre en œuvre la recherche le plus rapidement possible. En effet, la propagation du virus, qui n'est plus à anticiper puisque bien établie, impose une réaction immédiate de la communauté scientifique afin d'adapter au mieux et surtout au plus vite la prise en charge des patients (dont potentiellement des mineurs, femmes enceintes, patients sans affiliation à la sécurité sociale). Ce projet entre également dans le périmètre de la saisine de l'Inserm, dans le cadre du consortium REACTing d'Aviesan, par le Directeur Général de la Santé.

2. OBJECTIFS

2.1. *Objectif principal*

Les principaux objectifs pour chaque pathogène potentiellement concerné par ce protocole sont les suivants:

- Décrire les caractéristiques cliniques de la maladie ou du syndrome
- Décrire, le cas échéant, la réponse au traitement, y compris les soins courant et les nouvelles thérapies.
- Décrire, lorsque cela est approprié et faisable, la réplication, l'excrétion et l'évolution des agents pathogènes, au sein de l'hôte, et identifier les déterminants de la gravité et de la transmission en utilisant le séquençage à haut débit des génomes des agents pathogènes obtenus à partir des voies respiratoires, du sang, de l'urine, des selles, du LCR et d'autres échantillons.
- Caractériser, lorsque cela est approprié et faisable, les réponses de l'hôte à l'infection et à la thérapie au fil du temps, y compris les réponses immunitaires innées et acquises, les niveaux circulants de molécules de signalisation immunitaire et le profil d'expression génique dans le sang périphérique.
- Identifier les variantes génétiques de l'hôte associées à la progression ou à la gravité de la maladie

2.2. *Objectifs secondaires*

Les objectifs secondaires sont de collecter des données afin de:

- Faciliter le triage efficace et la prise en charge clinique des patients atteints d'infections émergentes sévères
- Déterminer l'infectiosité et les mesures appropriées de contrôle des infections des différents agents pathogènes
- Élaborer des documents d'orientation clinique et proposer des recommandations cliniques aux décideurs politiques sur la base des preuves obtenues

3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

3.1. *Domaine de recherche*

Maladies infectieuses et parasitaires

3.1. *Qualification de la recherche*

Dans la mesure où il est admis que l'objectif de la recherche de type cohorte ne porte pas sur l'évaluation de médicaments, et que seuls des prélèvements avec contraintes et risques minimes pour le patient en termes de prélèvements seront réalisés, l'étude est qualifiée en RIPH du 2° à risques et contraintes minimes.

3.2. *Méthodologie de la recherche*

Etude de cohorte observationnelle multicentrique de patients possibles ou infectés par le SARS-CoV-2 en France.

3.3. *Calendrier prévisionnel de la recherche*

La **durée des inclusions** sera celle de l'épidémie d'infection à SARS-CoV-2. Cette durée n'est pas connue au moment de la rédaction du projet de recherche. Elle sera au maximum de 12 mois.

La **durée de participation** du participant, de la visite d'inclusion à la dernière visite pour un même participant, sera de 6 mois.

La **durée totale de la recherche**, de la première inclusion à la fin de la recherche correspondant au terme de la publication des résultats de la recherche, sera de 42 mois (12 mois d'inclusion + 6 mois de suivi + 24 mois d'analyse et publication).

4. SELECTION DES PERSONNES

4.1. *Population étudiée*

Patients admis à l'hôpital pour infection possible ou confirmée par le SARS-CoV-2.

Ces définitions de cas possible et confirmé sont susceptibles d'évoluer à tout moment en fonction des informations disponibles concernant cet épisode et sont accessible sur le site : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>.

4.2. *Critères d'inclusion*

- Patients admis dans un Etablissement de Santé de Référence (ESR) pour infection possible ou confirmée par le SARS-CoV-2.

Au regard du bénéfice estimé pour la population générale d'avoir des données de caractérisation du coronavirus SARS-CoV-2, une dérogation à la nécessité pour les patients d'être affiliés à un régime de sécurité sociale ou d'être bénéficiaire d'un tel régime a été obtenue auprès du CPP.

4.3. Critères de non-inclusion

- Refus de participation par le patient, son proche ou son représentant légal (selon la situation)
- Patients faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice

4.4. Critères d'exclusion secondaire

- Patient avec un diagnostic d'infection par un agent pathogène autre que le SARS-CoV-2 et pas d'indication ou de probabilité d'une co-infection par le SARS-CoV-2

4.5. Modalités de recrutement

Les centres participants sont les Etablissement de Santé de Référence (ESR) français qui sont les établissements de santé susceptibles d'accueillir les patients infectés par le SARS-CoV-2. Chaque ESR possède un service de maladies infectieuses doté d'au moins une chambre d'isolement à pression négative, ainsi qu'un service de réanimation doté de chambre d'isolement. Les services de maladies infectieuses ainsi que les réanimations des ESR français seront les centres recruteurs pour la recherche.

5. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE

5.1. Inclusion, information, et consentement

Les patients seront identifiés au moment de leur admission dans un ESR pour suspicion d'infection par le SARS-CoV-2.

Plusieurs cas de figure sont à prévoir :

1/ Le patient est en état de consentir. L'information lui sera délivrée par l'équipe médicale et son consentement écrit sera recueilli au moment de l'inclusion.

2/ Le patient n'est pas en état de consentir au moment de l'inclusion. C'est à son accompagnant/proche que sera délivrée l'information et que sera demandé le consentement à participer du patient. Dans le cas où c'est l'accompagnant/proche du patient qui a signé le consentement au moment de l'inclusion, un consentement de poursuite sera demandé au patient lorsqu'il sera en état de consentir à la poursuite de la recherche.

3/ Le patient est mineur. C'est à son représentant légal présent ou les deux parents (détenteur de l'autorité parentale) s'ils sont présents tous les deux que sera délivrée l'information et que sera demandé le consentement à participer de l'enfant.

La date à laquelle le sujet a accepté de participer à la recherche devra être notée dans le dossier médical du patient (appelé « dossier source »), de même que la date éventuelle de retrait de sa participation, le cas échéant.

5.2. Suivi

Le suivi du patient se fera strictement dans le cadre de sa prise en charge adaptée à son infection. Aucune visite ou prélèvement ne sera fait spécifiquement pour la recherche. Des échantillons biologiques supplémentaires seront collectés à l'occasion des prélèvements « de soins » pour répondre aux objectifs de la recherche, sans qu'il soit possible à ce stade de préciser les quantités qui relèvent

du soin et celles qui relèvent de la recherche. Les volumes maximaux prévus par la réglementation seront respectés (annexe 17.1).

Les calendriers de prélèvements (patients non traités ou traités) sont indiqués en annexe 17.2.

Des autoquestionnaires de 7 symptômes seront renseignés par le patient 2 fois par jour matin et soir pendant toute la durée d'hospitalisation à partir de l'inclusion dans l'étude (annexe 17.3). Ils seront ensuite proposés aux patients aux 3 visites de convalescence (sortie + 2 à 4 semaines, 3 mois et 6 mois).

Quatre autoquestionnaires validés visant à mesurer l'impact médico-psychologique de la maladie seront également proposés aux patients à J1, une fois en phase initiale et une fois en phase résolutive de la maladie, le jour de la sortie de l'hôpital, puis aux 3 visites de convalescence (sortie + 2 à 4 semaines, 3 mois et 6 mois).

5.3. Arrêt de participation de la personne à la recherche

L'arrêt de la participation de la personne à la recherche peut être à l'initiative de l'investigateur ou du participant lui-même (retrait de consentement ou sortie prématurée)

En cas de sortie prématurée de la recherche avec retrait de consentement du patient, les données et des prélèvements recueillis jusqu'à son retrait seront utilisés.

5.4. Fin de recherche

5.4.1. Définition de la fin de la recherche

La fin de la recherche est prévue 24 mois après la dernière visite de suivi du dernier participant. Cette date correspondra à la fin des analyses.

5.4.2. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche

Conformément à l'article R1123-26 du Code de la santé publique, si les inclusions n'ont pas commencé dans les deux ans qui suivent l'obtention de de l'avis favorable du CPP, l'accord du comité sera considéré comme caduc et la recherche devra être redéposée aux autorités pour être prorogée. Cette demande de prorogation devra être accompagnée d'un courrier justifiant le retard par rapport au calendrier prévisionnel initial.

En cours de recherche, si le rythme et le nombre d'inclusions paraissent insuffisants, l'Inserm pourra décider de son arrêt si aucune autre solution ne peut être envisagée.

Le promoteur, les autorités compétentes peuvent interrompre la recherche pour toute autre raison justifiée (déviation majeure au protocole ne permettant pas de garantir la sécurité des participants, la qualité des données et des résultats de la recherche).

6. ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

6.1. Conditions de prélèvement

Le calendrier et le tableau indiquant la nature des prélèvements sont indiqués en annexe 17.2.

6.2. Laboratoires de virologie

Les échantillons seront préparés au laboratoire de virologie selon les protocoles de laboratoire propres à chaque prélèvement.

6.3. Transport

Les échantillons seront pris en charge par un transporteur spécialisé dans le transport d'échantillons biologiques selon les normes en vigueur à une fréquence qui sera à déterminer en fonction des capacités de stockage de chaque centre participant vers :

- le Centre National de Référence des virus des infections respiratoires (pour le sud de la France (Auvergne, Rhône-Alpes, PACA, Occitanie, Nouvelle Aquitaine), Hospices Civils de Lyon, pour le nord de la France, Institut Pasteur à Paris
- Le VRI (Vaccine Research Institute) à l'Hôpital Henri Mondor à Créteil
- Le laboratoire GHMI (Génétique Humaine des Maladies Infectieuses) à l'Institut Imagine à Paris
- au laboratoire de Pharmacologie et toxicologie de l'Hôpital Bichat à Paris au laboratoire d'Immunologie Humorale de l'Institut Pasteur à Paris

6.4. Stockage au CNR et/ou destruction

A la fin de la recherche, les échantillons seront conservés 15 ans :

- au Centre National de Référence des virus des infections respiratoires (pour le sud de la France (Auvergne, Rhône-Alpes, PACA, Occitanie, Nouvelle Aquitaine), Hospices Civils de Lyon sous la responsabilité du Pr Bruno Lina, pour le nord de la France, Institut Pasteur à Paris sous la responsabilité du Pr Sylvie van der Werf)
- au VRI (Vaccine Research Institute) à l'Hôpital Henri Mondor à Créteil sous la responsabilité du Pr Yves Lévy
- au laboratoire GHMI (Génétique Humaine des Maladies Infectieuses) à l'Institut Imagine à Paris sous la responsabilité du Pr Laurent Abel
- au laboratoire de Pharmacologie et toxicologie de l'Hôpital Bichat à Paris sous la responsabilité du Pr Gilles Peytavin.
- au laboratoire d'Immunologie Humorale de l'Institut Pasteur à Paris sous la responsabilité du Dr Hugo Mouquet

7. VIGILANCE DE LA RECHERCHE

7.1. Définitions

Table 1: Définitions des évènements indésirables

TERME	DEFINITION
Evènement indésirable	Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
Effet indésirable	Evènement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet évènement est lié à la recherche (par exemple aux procédures, aux méthodes ou aux actes pratiqués pour les besoins de la recherche) ou au produit sur lequel porte cette recherche.
Effet indésirable Grave Inattendu (EIGI)	Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.
Evènement ou effet indésirable grave	Tout évènement ou effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il: <ul style="list-style-type: none"> • entraîne la mort; • met en danger la vie du participant;

	<ul style="list-style-type: none"> • nécessite la prolongation de l'hospitalisation; • provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables; • se traduit par une anomalie ou malformation congénitale; • est un "événement médical important"
--	---

7.1.1. Grossesse

La grossesse n'est pas un évènement indésirable. Cependant, l'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai et au plus tard 48 heures après qu'il en ait eu connaissance, toutes les complications survenues chez des participantes infectées ou suspectées d'infection par le coronavirus et associées à un critère de gravité ou des morts in utéro ou avortements spontanés sur le formulaire joint en annexe 17.4.

7.2. Responsabilités de l'investigateur

Tous les évènements indésirables graves ou non graves, qu'ils soient attendus ou non, doivent être enregistrés en remplissant la fiche de recueil des évènements indésirables puis seront à compléter dans l'eCRF lorsque celui-ci sera disponible.

Les EIG (lié ou non) doivent être notifiés au promoteur sans délai ou au plus tard dans les 24 heures à compter du jour où l'investigateur en a connaissance, à l'aide du formulaire "Déclaration d'évènement indésirable grave" joint en annexe 17.4.

7.2.1. Evaluation par l'investigateur

1.1.1.A Le critère de gravité

Lorsqu'un évènement indésirable se produit, l'investigateur est responsable de la prise en charge médicale du participant. Il doit en parallèle évaluer si l'évènement est grave ou non, pour cela il utilise les définitions fournies dans le tableau 1.

1.1.1.B L'intensité de l'évènement indésirable

L'intensité de tous les évènements indésirables graves et non graves doit être évaluée en utilisant l'échelle de gradation (Cf tables de gradation)

Grade 1	Léger	gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou un traitement correcteur.
Grade 2	Modéré	limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.
Grade 3	Sévère	limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.
Grade 4	Menace vitale	activité très limitée ; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier.

1.1.1.C Lien de causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et la recherche (procédures et actes réalisés spécifiquement pour la recherche) et des traitements concomitants incluant les médicaments utilisés en usage compassionnel.

Tous les évènements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le promoteur considère que le lien de causalité est raisonnablement possible sont considérés comme des effets indésirables graves.

1.1.1.D Déclaration au promoteur

L'investigateur doit déclarer au promoteur, sans délai et au plus tard dans les 24h, tout EIG entraînant un décès, menaçant la vie des participants ou susceptibles d'être liés à la recherche (procédures, actes et méthodes effectués pour les besoins de la recherche). Les autres EIG seront reportés au promoteur selon une périodicité prédéfinie, sous forme de listing et en fonction des activités des cliniciens devant assurer la prise en charge des participants.

L'investigateur doit suivre le participant jusqu'au rétablissement clinique complet du patient incluant le retour à la normale des résultats de laboratoire. Le suivi doit se poursuivre après la fin de l'essai si l'EIG est éventuellement lié à la recherche.

La notification d'EIG fait l'objet d'un rapport écrit et détaillé en utilisant le formulaire de "Déclaration d'événement indésirable grave" sans délai et au plus tard dans les 24h après que l'investigateur en ait eu connaissance.

Lorsque le formulaire de déclaration d'EIG est complété, daté et signé par l'investigateur, un email est immédiatement envoyé pharmacovigilance.prc@inserm.fr

7.3. Responsabilité du promoteur

Le promoteur évalue le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et la recherche. En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur, le promoteur devrait consulter celui-ci et l'encourager à émettre un avis à cet égard.

Le lien de causalité établi par l'investigateur ne doit pas être minimisé par le promoteur. Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par le promoteur et l'investigateur diffèrent, elles sont toutes les deux mentionnées dans la déclaration du cas à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique concerné.

7.3.1. Déclaration des faits nouveaux de sécurité

Lorsqu'un fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants à la recherche, le promoteur et l'investigateur mettent en place des mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat.

Le promoteur informe sans délai l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique concerné des faits nouveaux de sécurité et des mesures prises le cas échéant.

Le service de vigilance établit un rapport de suivi écrit et l'adresse dans un délai de 8 jours à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique concerné.

8. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

Le traitement des données à caractère personnel des personnes se prêtant à la présente recherche a pour seule finalité la réalisation de la recherche. Ce traitement inclut la gestion des données relatives aux personnes se prêtant à la recherche, en vue de permettre le recueil, la saisie, le contrôle de validité et de cohérence et l'analyse statistique des données recueillies au cours de la recherche.

8.1. Description des données recueillies

Seules des données strictement nécessaires et pertinentes pour répondre aux objectifs de la recherche sont collectées.

Les données recueillies via le dossier médical dans le cadre de la recherche relèvent des catégories suivantes :

- Données démographiques
- Santé (comorbidités, circuit de prise en charge, symptômes, examen biologiques, traitements, complications,
- Données d'exposition (Pays, ville ou zone géographique visités dans les 14 jours avant les 1ers symptômes, exposition animale

- origine ethnique (pour les analyses génétiques de l'hôte),
- vie professionnelle (Employed as a Healthcare Worker YES/NO, Employed in a microbiology laboratory YES/NO),
- Données de vigilance.

Les données recueillies via l'auto-questionnaire :

- Santé (symptômes).

Elles comprendront, comme indiqué dans l'information au patient, l'ensemble des données recueillies dans le cadre de la prise en charge y compris celles antérieures à la date de la participation à la recherche.

8.2. Définition des données sources

Les données sources sont l'ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, qui sont relatifs aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine et qui sont 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, quel que soit le support utilisé (papier, électronique...).

Ainsi les données source proviendront des dossiers médicaux des patients hospitalisés ainsi que des bases de données des laboratoires de virologie qui fourniront les résultats des recherches du pathogène, de l'autoquestionnaire.

8.3. Circuit des données

Les données recueillies pour la recherche seront colligées dans le logiciel RedCAP hébergé :

- par le consortium ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) à l'Université d'Oxford au Royaume-Uni pour le CRF global de la cohorte. L'Université d'Oxford sera sous-traitante pour l'hébergement et le traitement des données. Un accord de transfert de données sera signé entre ISARIC et le promoteur français INSERM afin d'autoriser ISARIC à procéder au data management et à un stockage sécurisé des données, conformément au RGPD. ISARIC renverra au promoteur une version de la base de données après data management, via un transfert électronique sécurisé.
- par l'Inserm – CIC-EC 1425 pour le CRF spécifique des auto-questionnaires et les données de vigilance.

8.4. Conservation des documents de la recherche

Les documents relatifs à la recherche sont archivés conformément à la réglementation en vigueur. Le promoteur et les investigateurs conservent les documents relatifs à la recherche, qui leur sont spécifiques pendant une durée de **15 ans**

Aucun déplacement ou destruction ne peut se faire 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 les rapports peuvent faire l'objet d'audit ou d'inspection.

9. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

9.1. *Responsable de l'analyse statistique*

Cédric Laouénan et France Mentré (Inserm CIC-EC 1425, hôpital Bichat, AP-HP.Nord - Université de Paris).

9.2. Calcul d'effectif

La durée des inclusions sera celle de l'épidémie d'infection à SARS-CoV-2. Cette durée n'est pas connue au moment de la rédaction du projet de recherche.

Par conséquent le nombre de patients qui sera inclus ne peut être déterminé à l'avance. Pour des raisons administratives (assurance), il est fixé au maximum à 500 patients.

10. DATA SHARING

Les données et résultats seront partagés en accord avec le wellcome agreement signé notamment par le promoteur Inserm: <https://wellcome.ac.uk/press-release/sharing-research-data-and-findings-relevant-novel-coronavirus-ncov-outbreak>

11. CONFIDENTIALITE

11.1. *Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes*

Les données des patients inclus dans le recherche seront pseudonymisés et identifiées par un code à 7 chiffres, 3 chiffres pour le code permettant d'identifier le centre participant et 4 chiffres pour le code patient.

Un fichier de correspondance entre cette référence et l'identité du patient sera conservé dans les centres participants et consultable uniquement par le personnel médical impliqué dans la recherche.

11.2. *Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de la recherche*

Par ailleurs, l'accès aux données cliniques et sources ainsi qu'au fichier de correspondance entre la référence patient et l'identité du patient sera direct en cas de monitoring, audits commandés par le promoteur, inspections menées par les autorités administratives compétentes

12. COMMUNICATION

En respect des engagements pris par l'Inserm et des obligations réglementaires, toute recherche promue par l'Inserm est enregistrée sur un site public: EUDRACT pour les recherches médicamenteuses, et www.clinical.trial.gov.

12.1. *Modalités relatives à la publication des résultats*

Toutes les données recueillies au cours de cette recherche sont la propriété du promoteur et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit du promoteur.

Les résultats sont publiés après analyse finale sous la forme d'articles scientifiques dans des revues à comité de lecture, exposés lors de conférences nationales et internationales. Toute publication ou communication (orale ou écrite) est décidée d'un commun accord entre les investigateurs coordonnateurs et principaux, les responsables scientifiques, le promoteur et respectera les recommandations internationales: "Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>).

Toute publication doit suivre les règles présentes dans la charte des publications définie par AVIESAN. La mention de l'origine du financement, des autorisations des autorités compétentes, du consentement des participants doit apparaître dans les remerciements selon le modèle suggéré ci-dessous :
*/Ethics statement */This study is part of clinical trial ****CXX-XX** sponsored by Inserm. It was granted approval by local Ethics Committee or "Comité de Protection des Personnes" on ---****DATE****, [authorized by the French authorities \(****ANSM** ****NB**\)](#), and registered in a public trials registry (****CT XXXX**).

Tous les participants auront donné leur consentement après une information éclairée en respect de la réglementation française.

En respect des engagements pris par l'Inserm et des obligations réglementaires les résultats seront publiés sur le site public sur lequel aura été enregistré l'essai.

12.2. Modalités relatives au résumé du rapport final et au rapport final

Une fois la recherche terminée, un rapport final des résultats est établi dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où elle a été menée.

Le **rapport final** de la recherche est un document écrit, suffisamment détaillé pour permettre de comprendre le déroulement de la recherche et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de cette recherche. Il est rédigé, en collaboration, par le coordonnateur et le biostatisticien de cette recherche et soumis tous les investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus est obtenu, la version finale est avalisée par la signature de chacun des investigateurs et tenu à disposition de l'Inserm. Il ne sera adressé à l'ANSM qu'à sa demande.

Ce rapport comprend un **résumé des résultats** rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente. Le résumé est validé et transmis par l'Inserm à l'autorité compétente et au CPP selon les modalités établies pour chaque type de recherche. Cette transmission doit être réalisée dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où il a été mené.

12.3. Modalités d'information des personnes ayant participé à la recherche sur ses résultats globaux

A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront décrites dans la note d'information.

12.4. Modalités d'information des personnes sur les données de santé en cours et après la recherche

Les personnes pourront à tout moment être informées des données de santé les concernant, sur simple demande.

La personne dont la participation est sollicitée est informée de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic.

Aucune information à caractère médical ne sera délivrée à un participant par un personnel de la recherche non médecin.

12.5. *Modalités relatives à la communication presse*

Les articles et résumés mais également les communications orales issus de cette recherche seront adressés avant publication au Pôle Recherche Clinique et au Département de l'information scientifique et de la communication (DISC).

13. PROTECTION DES PERSONNES

13.1. *Justification éthique du protocole*

La recherche est menée dans le respect des dispositions prévues à l'article L.1121-2 du code de la santé publique.

13.1. *Adéquation du lieu à la recherche*

Conformément à l'article L1121-13 du code de la santé publique, la recherche sera réalisée dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

13.2. *Dispositions éthiques et réglementaires*

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives aux recherches impliquant la personne humaine prévues aux articles L 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, des lois de Bioéthique, de la loi Informatique et Libertés, du règlement général sur la protection des données, de la déclaration d'Helsinki, et du présent protocole.

L'investigateur s'engage à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques et réglementaires. Il est conscient que tous les documents ainsi que toutes les données relatives à la recherche pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réalisées dans le respect du secret professionnel et sans que puisse être opposé le secret médical. L'investigateur reconnaît que les résultats de la recherche sont la propriété de l'Inserm, promoteur de la recherche.

13.3. *Comité de Protection des Personnes (CPP)*

Avant de réaliser la recherche, le promoteur soumet le projet à l'avis d'un comité de protection des personnes désigné de manière aléatoire dans des conditions prévues à l'article L. 1123-14 du Code de la Santé Publique et lui fournira pour cela tous les renseignements nécessaires.

La recherche ne pourra débuter que lorsque l'Inserm aura été informé de l'avis favorable sans réserve délivré par le CPP à propos du protocole soumis sous réserve de l'obtention de toute autre autorisation nécessaire à la mise en œuvre du projet. Cet avis comportera le titre et le numéro du protocole attribué par le promoteur, les documents examinés, ainsi que la date de son examen et la liste des membres du CPP y ayant participé.

Le promoteur informera le CPP de tous les amendements ultérieurs.

13.4. *ANSM*

Conformément à la réglementation, le protocole et ses annexes seront adressés à l'ANSM pour information.

13.5. *Cnil*

Cette recherche est menée conformément à la méthodologie de référence MR 001 homologuée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil) le 21 juillet 2016 et à laquelle l'Inserm s'est engagé à se conformer (récépissé n° 2211062 v 0 du 15 janvier 2019).

13.6. Assurance

L'Inserm, en tant que promoteur, a souscrit pour toute la durée de la recherche un contrat d'assurance en responsabilité civile sous le numéro **SYB16899689A4**, conformément aux dispositions légales et réglementaires françaises sur les recherches de catégorie 1° ou 2.

14. GOUVERNANCE ET COMITE

14.1. Consortium

Un consortium international des centres étrangers utilisant le même protocole est prévu en vue d'un partage des connaissances.

14.2. Comité de pilotage :

Le Comité de pilotage sera composé des principaux investigateurs dans chaque domaine. Il se réunira régulièrement en fonction des besoins de la recherche.

Missions :

- Définir l'organisation générale de la recherche
- Coordonner les informations
- Déterminer la méthodologie
- Elaboration des documents nécessaires à la recherche
- Gestion des centres
- Suivi des inclusions
- Suivi du budget
- Surveiller le déroulement de la recherche

Composition :

Pr Yazdan Yazdanpanah (Investigateur coordonnateur, SMIT Bichat & REACTing Inserm)

Pr Xavier Duval (Responsable scientifique de l'Étude, CIC 1425 Bichat)

Dr Hélène Espérou (Pôle de recherche clinique Représentante du promoteur)

Pr France Mentré et Cédric Laouénan (Responsables de la Statistique/Méthodologie de l'Étude, CIC-EC Bichat 1425 & REACTing Inserm)

Isabelle Hoffmann et Minerva Cervantes (CIC 1425 Bichat & REACTing Inserm)

Dr Eric d'Ortenzio (REACTing Inserm)

Pr Xavier Lescure (SMIT Bichat & Mission COREB Nationale)

Pr Denis Malvy (SMIT Bordeaux)

Pr Brun Lina (CNR Lyon)

Pr Gilles Peytavin (Pharmacologie Bichat)

Alpha Diallo, Noémie Mercier (Représentants du service de Pharmacovigilance Inserm-ANRS du promoteur)

15. ASSURANCE QUALITE

15.1. Description

Le rôle de l'assurance qualité est de garantir la sécurité des personnes qui se prêtent aux recherches impliquant la personne humaine et d'assurer la crédibilité des données issues de ces recherches et leur reconnaissance par la communauté médicale et scientifique.

L'investigateur est le garant de la qualité du déroulement de la recherche. Elle est encadrée selon les procédures standards de l'Inserm et les procédures spécifiques à la recherche le cas échéant. Toutes les procédures spécifiques de la recherche doivent être validées par le promoteur.

15.2. *Monitoring (contrôle qualité de la recherche)*

Un plan de monitoring est établi par le promoteur, validé par l'investigateur et le responsable de la méthodologie. Il précise les modalités d'ouverture, de visite et de clôture des centres investigateurs ainsi que les modalités de surveillance de la recherche. Il tient compte de l'évaluation du risque de la recherche par le promoteur.

Les représentants du promoteur effectueront des visites dans le centre investigateur en fonction du rythme des inclusions et du plan de monitoring.

16. **MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE**

Toute demande de modification de la recherche par rapport au projet de recherche initialement autorisé doit être soumise, par l'investigateur coordonnateur, pour avis, au promoteur.

Les modalités de soumission sont disponibles sur l'intranet de l'Inserm.

Après avis favorable, l'Inserm mettra en œuvre les procédures administratives réglementaires nécessaires à l'obtention de l'approbation de ces modifications substantielles par le CPP et/ou de l'autorité administrative compétente.

17. ANNEXES

- 17.1. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique comprenant en annexe 2 le volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne**
- 17.2. Calendriers des prélèvements**
- 17.3. Auto-questionnaires des symptômes**
- 17.4. Formulaire EIG + suivi de grossesse**
- 17.5. Autoquestionnaire visant à mesurer l'impact médico-psychologique**
- 17.6. Attestation d'assurance**
- 17.7. CNIL Récépissé MR001**
- 17.8. Avis favorable du CPP**



Protocol administration and PK of lopinavir/ritonavir French COVID-19

Treatment

The first day of treatment is called DT1 (date of treatment).

lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg *per os* twice daily for 14 days.

Study procedures for PK assessments (for standard duration of treatment of 14 days)

Plasma drug concentration:

- plasma **trough drug concentrations** on DT1 (before loading dose administration), DT3, DT5, DT9, DT13, DT15 (6 measurements in total);
- plasma **maximal drug concentration** (4 hours after the drug intake) at DT1 and DT9 (2 measurements in total).

Viral measurements (nasopharyngeal swab and plasma) should be preferably done before the drug injection (i.e. the same time than plasma drug measurements).

Use the lopinavir/ritonavir PK specific CRF for treatment and samples

Calendar DT1-DT15 for 14 days of treatment

	Week 1							Week 2							W3			
	DT1		DT2	DT3	DT4	DT5	DT6	DT7	DT8	DT9		DT10	DT11	DT12	DT13	DT14	DT15	
	H0	H4		H0		H0				H0	H4				H0	H0		
lopinavir/ritonavir administration*	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Blood sample for plasma concentration (1 tube EDTA 7 mL)	x	x		x		x					x	x				x		x

* Twice daily

H0 samples = trough concentration: between 1 hour and 10 min before the next drug intake.

H4 samples = maximal concentration: 4 hours after the drug intake at DT1 and DT2.



Protocol administration and PK of remdesivir French COVID-19

Treatment

The first day of treatment is called **DT1 (date of treatment)**.

REMDESIVIR **200 mg IVD loading dose at DT1 (infused over 30 minutes)**.

Followed by **100 mg once daily IVD (infused over 30 min) maintenance doses for 9 days (DT2 to DT10)**.

REMDESIVIR administration may be continued for 4 additional days.

For pediatric patients (body weight < 40 kg): 5 mg/kg infused over 30 minutes loading dose, followed by 2.5 mg/kg/day (infused over 30 minutes) maintenance doses for 9 to 13 days.

Study procedures for PK assessments (for standard duration of treatment of 10 days)

Plasma drug concentration:

- plasma **trough drug concentrations** on DT1 (before loading dose administration), DT3, DT5, DT9, (4 measurements in total);
- plasma **maximal drug concentration** (5 to 20 minutes after the end of infusion) at DT1 (loading dose), DT3 and DT9 (3 measurements in total);
- plasma **concentration 3 hours** after start of infusion on DT3 and DT9 (2 measurements in total).

Intracellular drug concentration:

- intracellular drug measurements would be measured on PBMC **before infusion at DT3, DT5, DT9, DT13**, (4 measurements);

Viral measurements (nasopharyngeal swab and plasma) should be preferably done before the drug injection (i.e. the same time than plasma drug measurements).

Use the remdesivir PK specific CRF for treatment and samples

Calendar DT1-DT15 for 10 days of treatment

	Week 1										Week 2						W3			
	DT1		DT2	DT3			DT4	DT5	DT6	DT7	DT8	DT9			DT10	DT11	DT12	DT13	DT14	DT15
	H0	H0.5*		H0	H0.5*	H3		H0				H0	H0.5*	H3						
Remdesivir administration	X		X	X			X	X	X	X	X	X			X					
Blood sample for plasma PK (1 tube 6 mL) ¹	X	X		X	X	X		X				X	X	X						
PBMC sample for intracellular PK (3 tubes EDTA 7 mL)				X				X				X						X		

H0 samples = trough concentration: between 1 hour and 10 min before the next drug perfusion.

* H0.5 samples = maximal concentration: 5 to 20 minutes after the end of the infusion (for a 30 min infusion, 35 to 50 minutes after infusion initiation).

¹ 1 tube 6 mL sodium/fluoride/potassium/oxalate; put in ice after sample collection and transfer the tube immediately to the local laboratory.

Rinse the central catheter with saline serum before collect blood samples for PK data determination.

Calendar DT1-DT19 for 14 days of treatment

	Week 1										Week 2						W3							
	DT1		DT2	DT3			DT4	DT5	DT6	DT7	DT8	DT9			DT10	DT11	DT12	DT13	DT14	DT15	DT16	DT17	DT18	DT19
	H0	H0.5*		H0	H0.5*	H3		H0				H0	H0.5*	H3				H0						
Remdesivir administration	X		X	X			X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X					
Blood sample for plasma PK (1 tube 6 mL) ¹	X	X		X	X	X		X				X	X	X				X						
PBMC sample for intracellular PK (3 tubes EDTA 7 mL)				X				X				X						X				X		

H0 samples = trough concentration: between 1 hour and 10 min before the next drug perfusion.

* H0.5 samples = maximal concentration: 5 to 20 minutes after the end of the infusion (for a 30 min infusion, 35 to 50 minutes after infusion initiation).

¹ 1 tube 6 mL sodium/fluoride/potassium/oxalate; put in ice after sample collection and transfer the tube immediately to the local laboratory.

Rinse the central catheter with saline serum before collect blood samples for PK data determination.



Protocol visits, clinical assessment and laboratory tests for French COVID-19 patients

D1 is the day of diagnostic confirmation.

DD is the day of hospital discharge.

If the patient is treated during the follow-up, change to the treated patient calendar.

CLINICAL ASSESSMENT AND IMAGING

	Hospitalization				Convalescent phase		
	D1 (Day of diagnostic confirmation)	Initial phase	Resolutive phase ¹	DD (Day of hospital Discharge)	DD + 2 to 4 weeks	3 months (from D1)	6 months (from D1)
Inform consent	X						
Urine pregnancy test	X						
Clinical assessment	DAILY UNTIL DAY OF HOSPITAL DISCHARGE ²				X ³	X ³	X ³
Self-administered questionnaire (7 symptoms)	TWICE DAILY UNTIL DAY OF HOSPITAL DISCHARGE						
Self-administered questionnaires (PCL-5, IES-R, HADS, MOS-SF-36)	X	X	X	X	X	X	X
Chest radiography	IF CLINICALLY INDICATED				IF CLINICALLY INDICATED AND ABNORMAL DURING HOSPITALIZATION		
Thoracic CT scan	IF CLINICALLY INDICATED				IF CLINICALLY INDICATED AND ABNORMAL DURING HOSPITALIZATION		
Six minutes walk test					IF CLINICALLY INDICATED		
Pulmonary function tests					ONLY IF THE SIX MINUTES WALK TEST IN ABNORMAL		
Arterial blood gas	IF CLINICALLY INDICATED				ONLY IF THE SIX MINUTES WALK TEST IN ABNORMAL		

¹ Clinical improvement (no fever)

² See the "Daily case record form" from Isaric CRF for details

³ See the clinical convalescent CRF

Provide information on any other investigations performed in the CFR / Record all dates in the CFR

BLOOD SAMPLING

	Hospitalization								Convalescent phase			
	D1 (Day of diagnostic confirmation)	Initial phase / Resolutive phase							DD ² (Day of hospital Discharge)	DD + 2 to 4 Weeks	3 months (from D1)	6 months (from D1)
		D3 +/- 1 DAY	D5 +/- 1 DAY	D9 +/- 1 DAY	D13 +/- 1 DAY	D21 +/- 3 DAYS	D29 +/- 3 DAYS	DXX ¹				
Standard Biology	15 ³	IF CLINICALLY INDICATED OR PREVIOUS ABNORMALITIES							10 ⁴	5 ⁵	5 ⁵	5 ⁵
Blood sample for host genetic analysis (1 EDTA tube 5 ml)	5 ⁶											
Blood sample for viral PCR (CNR+ local lab) (1 EDTA tube 5 ml)	5	5		5	ADD A SAMPLE THE DAY OF PATIENT WORSENING AND CONTINUE UNTIL RESOLUTIVE PHASE (D13 D21 D29 DXX)							
Blood sample in blood RNA tube (1 PAXGENE tube 2.5 ml)	2.5 ⁷	ADD A SAMPLE THE DAY OF PATIENT WORSENING							2.5			2.5
Blood sample serology / immunology (IP/VRI) (1 Dry or clotted tube 7 ml → 4 aliquots)	7	7		7	7				7	7	7	
Blood sample / PBMC (IP) (7 EDTA tube 7 ml)									49			
Blood sample / PBMC (VRI) (7 EDTA tube 7 ml)	49 ⁷								49		49	
Blood sample / Tempus (VRI) (1 tube 3 ml)	3	3		3					3		3	
Total volume per day (ml)	86.5	15	0	12	10	0	0	0	19.5	113	12	64
Cumulated volume for the first 30 days		101.5	101.5	113.5	123.5	123.5	123.5					208.5

¹ Weekly if hospitalized > 29 days² If no sample in the previous 3 days³ Blood count, ionogram creatinine urea, liver enzymes⁴ Blood count, ionogram creatinine urea⁵ Blood count⁶ Could be performed any time during hospitalization⁷ Between D1 and D3 to avoid sample during ween-end

IP: Institut Pasteur / VRI: Vaccine research institute.

Total blood volume maximal authorized for 30 days including research and patient care = 240 ml for 60kg weigh and 9.0-10 g/ml Haemoglobin, and maximum 120ml for each sampling time.

OTHER SAMPLES

	Hospitalization								Convalescent phase			
	D1 (Day of diagnostic confirmation)	Initial phase / Resolutive phase						DD (Day of hospital Discharge)	DD + 2 to 4 Weeks	3 months (from D1)	6 months (from D1)	
		D3 +/- 1 DAY	D5 +/- 1 DAY	D9 +/- 1 DAY	D13 +/- 1 DAY	D21 +/- 3 DAYS	D29 +/- 3 DAYS					DXX ¹
Nasopharyngeal swab for viral PCR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²	X ²
Nasopharyngeal aspiration (NPA) or induced sputum ³		X										
Nasal lavage (RNA later) ⁵	X	ADD ONE SAMPLE BETWEEN D1 AND DD THE DAY OF PATIENT WORSENING						X				
Urine (up to 10 mL)	X	PERFORMED UNTIL NEGATIVATION								X ⁴		
Stool (up to 10 mL) or rectal swab	X	PERFORMED UNTIL NEGATIVATION								X ⁴		
Endotracheal Aspirate		IF INTUBATED										
Sample from infected sites		IF ANY										
Flocked conjunctiva swab		IF CONJUNCTIVITIS ONLY										
Cerebrospinal fluid (up to 5 mL in a universal sterile tube)		WHEN A LUMBAR PUNCTURE IS CLINICALLY-INDICATED (SUSPECTED CNS DISEASE)										

¹ Weekly if hospitalized > 29 days² Only if previous swab is positive³ Physiotherapy or aerosol⁴ Only if positive sample during hospitalization⁵ Only for patients who would volunteer and according to local resources