

Séroconversion Sars-CoV2 parmi le personnel médical et paramédical des services d'urgence, de réanimation et de maladies infectieuses pendant l'épidémie de 2020

Acronyme : SEROCOV

**PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
NE COMPORTANT QUE DES RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES**

Version N°1-0 du 03/03/2020

Code projet : APHP200310 / IDRCB 2020-A00330-39

Investigateur coordonnateur : Pr Pierre HAUSFATER
Service d'accueil des Urgences,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, APH-Sorbonne Université, Paris
Tél : 01 42 17 72 40 06 85 01 30 15
Courriel : pierre.hausfater@aphp.fr

Responsable scientifique : Dr David BOUTOLLEAU
Service de Virologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière, APH-Sorbonne Université, Paris
Courriel : david.boutolleau@aphp.fr

Méthodologiste : Pr Florence TUBACH
Unité de Recherche Clinique (URC)
Hôpital Pitié-Salpêtrière, APH-Sorbonne Université, Paris
Courriel : florence.tubach@aphp.fr

Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
et par délégation : Direction de la Recherche Clinique et
de l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Structure chargée
du suivi de la recherche : Unité de Recherche Clinique (URC)
Hôpital Pitié-Salpêtrière, APH-Sorbonne Université, Paris
Réfèrent projet DRCI-URC : Linda GIMENO
Courriel : linda.gimeno@aphp.fr

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint Louis 75010 Paris

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Version N°1-0 du 03/03/2020

Code projet : APHP200310 / IDRCB 2020-A00330-39

Titre : *Séroconversion Sars-CoV2 parmi le personnel médical et paramédical des services d'urgence, de réanimation et de maladies infectieuses pendant l'épidémie de 2020.*

Acronyme : SEROCOV


La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur :

Pr Pierre HAUSFATER
Service d'accueil des Urgences
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 Paris

Date : 03/03/2020

Signature :



HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE
Service d'accueil des Urgences
Pr Pierre HAUSFATER
Téléphone 01 42 17 6 400
Tél. 01 42 17 6 40

Le promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Direction de la Recherche Clinique et de
l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Date : 04 MARS 2020

Signature :


Serge BUREAU
DRCI – AP-HP
Rôle Promotion

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)
Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis
Porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS Cedex 10
recherche.aphp.fr

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | RÉSUMÉ SYNOPTIQUE | 7 |
| 2 | JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE | 9 |
| 2.1 | ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE..... | 9 |
| 2.2 | DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER | 9 |
| 2.3 | DESCRIPTION DES ACTES PRATIQUES OU PRODUITS UTILISES CONFORMEMENT A LEUR UTILISATION COURANTE | 9 |
| 2.4 | DESCRIPTION DES ACTES ET DES PROCEDURES AJOUTES PAR LA RECHERCHE | 9 |
| 2.5 | RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE..... | 9 |
| 3 | OBJECTIFS DE LA RECHERCHE | 9 |
| 3.1 | OBJECTIF PRINCIPAL DE LA RECHERCHE | 9 |
| 3.2 | OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE | 9 |
| 4 | CONCEPTION DE LA RECHERCHE | 10 |
| 4.1 | CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL | 10 |
| 4.2 | CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES | 10 |
| 5 | DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE | 11 |
| 5.1 | PLAN EXPERIMENTAL | 11 |
| 5.2 | NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS | 11 |
| 5.3 | IDENTIFICATION DES SUJETS | 12 |
| 6 | DEROULEMENT DE LA RECHERCHE | 12 |
| 6.1 | CALENDRIER DE LA RECHERCHE..... | 12 |
| 6.2 | TABLEAU OU SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE..... | 13 |
| 6.3 | COLLECTION BIOLOGIQUE [AJOUTER SI APPLICABLE]..... | 13 |
| 7 | CRITERES DE SELECTION..... | 13 |
| 7.1 | CRITERES D'INCLUSION | 14 |
| 7.2 | CRITERES DE NON INCLUSION | 14 |
| 7.3 | MODALITES DE RECRUTEMENT | 14 |
| 8 | REGLES D'ARRET | 14 |
| 8.1 | CRITERES ET MODALITES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE D'UN SUJET..... | 14 |
| 9 | VIGILANCE..... | 15 |
| 10 | COMITE DE PILOTAGE..... | 15 |
| 11 | GESTION DES DONNEES..... | 15 |
| 11.1 | MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES..... | 15 |
| 11.2 | IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE | 15 |
| 11.3 | DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE..... | 15 |
| 11.4 | TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES..... | 16 |
| 11.5 | PROPRIETE DES DONNEES | 16 |
| 12 | ASPECTS STATISTIQUES..... | 16 |
| 13 | CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE | 17 |
| 13.1 | ORGANISATION GENERALE | 17 |
| 13.2 | CAHIER D'OBSERVATION | 17 |
| 13.3 | GESTION DES NON CONFORMITES | 18 |
| 13.4 | AUDIT | 18 |
| 13.5 | ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL..... | 18 |
| 14 | ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX..... | 18 |
| 14.1 | MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE..... | 18 |
| 14.2 | INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT | 19 |
| 14.3 | INDEMNISATION DES SUJETS | 19 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 14.4 | INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE | 19 |
| 14.5 | OBLIGATIONS LEGALES | 19 |
| 14.6 | DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP | 19 |
| 14.7 | INFORMATION DE L'ANSM | 19 |
| 14.8 | DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUES ET LIBERTES | 20 |
| 14.9 | MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE..... | 20 |
| 14.10 | RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE..... | 20 |
| 14.11 | ARCHIVAGE | 20 |
| 15 | ASSURANCE | 20 |
| 16 | REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION | 21 |
| 16.1 | MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP..... | 21 |
| 16.2 | MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT | 21 |
| 17 | LISTE DES ADDENDA | 22 |
| 17.1 | LISTE DES INVESTIGATEURS | 22 |
| 17.2 | CARNET D'AUTO-EVALUATION | 23 |

Date d'évaluation semaine 1 : / /
(date d'inclusion + 7 jours)

- Au cours de la semaine, avez-vous eu :

- de la fièvre (>38°C) **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des courbatures **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des frissons **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des sueurs importantes **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des céphalées **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous eu :

- signes respiratoires : toux, douleur de gorge, expectoration, dyspnée **OUI NON**

- signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale **OUI NON**

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous dû être arrêté pour ces symptômes ? **OUI NON**

- Si oui combien de jours ?

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes avez-vous dû être hospitalisé pour ces symptômes ? **OUI NON**

- Si oui combien de jours ?

- Un diagnostic a-t-il été posé ? **OUI NON**

Si OUI, lequel ?

- Avez-vous été en contact avec un cas documenté ? **OUI NON**

Date d'évaluation semaine 2 : / /
(date semaine 1 + 7 jours)

- Au cours de la semaine, avez-vous eu :
 - de la fièvre (>38°C) **OUI NON**
Si oui, combien de jours :
 - des courbatures **OUI NON**
Si oui, combien de jours :
 - des frissons **OUI NON**
Si oui, combien de jours :
 - des sueurs importantes **OUI NON**
Si oui, combien de jours :
 - des céphalées **OUI NON**
Si oui, combien de jours :
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous eu :
 - signes respiratoires : toux, douleur de gorge, expectoration, dyspnée **OUI NON**
 - signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale **OUI NON**
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous dû être arrêté pour ces symptômes ? **OUI NON**
 - Si oui combien de jours ?
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes avez-vous dû être hospitalisé pour ces symptômes ? **OUI NON**
 - Si oui combien de jours ?
- Un diagnostic a-t-il été posé ? **OUI NON**
 - Si OUI, lequel ?
- Avez-vous été en contact avec un cas documenté ? **OUI NON**

3

.....24

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

| | |
|--|--|
| Titre complet | Séroconversion Sars-CoV2 parmi le personnel médical et paramédical des services d'urgence, de réanimation et de maladies infectieuses pendant l'épidémie de 2020 |
| Acronyme / Référence | SEROCOV – APHP200310 / IDRCB 2020-A00330-39 |
| Investigateur coordonnateur | Pr Pierre HAUSFATER Service d'accueil des Urgences Sorbonne Université et Hôpital Pitié-Salpêtrière 75013 Paris |
| Responsable scientifique | Dr David BOUTOLLEAU Service de Virologie, Sorbonne Université et Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris |
| Promoteur | Assistance Publique – Hôpitaux de Paris |
| Justification scientifique | L'épidémie due au virus Sars-CoV2 s'installe en France, sans que l'on sache précisément depuis quand le virus circule effectivement sur le territoire. Les données en provenance de Chine mais également les prélèvements systématiques réalisés parmi les passagers du paquebot Diamond Princess font par ailleurs état de près de 50% de formes asymptomatiques de Covid-19. Le personnel médical et paramédical des services en première ligne de la prise en charge des patients infectés par le Covid-19 est de fait potentiellement exposé au risque de contamination professionnelle du fait du nombre important de patients pris en charge, y compris dans la phase pré-épidémique. Dès lors, et malgré l'application des mesures de protection standard, il est possible qu'un certain nombre de ces personnels ait déjà ou va contracter la maladie Covid-19 y compris dans sa forme asymptomatique. |
| Objectif et critère d'évaluation principal | Évaluer la proportion de séroconversion Sars-CoV2 parmi le personnel médical et paramédical des services d'urgence, réanimation et maladies infectieuses en fin d'épidémie de Sars-CoV2. La séroconversion Sars-CoV2 est définie par un premier échantillon sans anticorps spécifique (négatif) et un échantillon à M3 positif (apparition d'IgM et/ou IgG spécifiques) |
| Objectifs et critères d'évaluation secondaires | - Identifier les facteurs de risque de séroconversion parmi les facteurs suivants : âge, sexe, type de personnel (personnel médical versus non médical, ancienneté dans le métier et dans le service, travail de nuit-jour-garde ou mixte), type de service (service d'accueil des urgences, service de maladies infectieuses, service de réanimation), type d'établissement (établissement de santé de référence COREB ou non), contagé documenté avec un patient cas confirmé ou non - Quantifier la proportion d'infections asymptomatiques parmi les personnels ayant séroconverti, et décrire les infections symptomatiques |
| Schéma expérimental | Étude de cohorte prospective multicentrique |

| | |
|---|--|
| Population concernée | Personnel médical ou paramédical dans les services en première ligne pour la prise en charge des patients infectés par le Sars-CoV2 (services d'accueil des urgences, réanimations, services de maladies infectieuses) |
| Critères d'inclusion | Tout personnel médical ou paramédical permanent des services participants ayant donné son consentement écrit pour participer Personnel bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale. |
| Critères de non inclusion | Personnel non permanent (prise occasionnelle de gardes), personnel administratif, personnel technique des services participants. Personnel qui n'a pas été en activité pendant la période d'inclusion. |
| Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche | Prélèvements sanguins (Sérologie Sars-CoV2, détection et séquençage du virus le cas échéant). |
| Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche | Tenue d'un carnet d'auto-surveillance hebdomadaire. |
| Bénéfices attendus pour les participants et pour la société | La connaissance de ce taux de séroconversion, s'il se trouve être supérieur à celui de la population générale, pourrait amener à revoir les mesures de protection du personnel vis-à-vis d'autres risques infectieux émergents. |
| Risques et contraintes minimales ajoutés par la recherche | Un prélèvement veineux de 10 ml sur tube EDTA sera réalisé à T0 et à 3 mois, éventuellement complété d'un prélèvement intermédiaire identique en cas de syndrome viral clinique respiratoire ou digestif aigu entre T0 et M3 Tenue d'un carnet d'auto-surveillance hebdomadaire |
| Déroulement pratique | À l'inclusion, après information et recueil du consentement, prélèvement veineux de 10 ml de sang et recueil de données sociodémographiques et sur le type de personnel) et remise d'un carnet d'auto-surveillance à remplir de manière hebdomadaire. En cas de syndrome viral clinique respiratoire ou digestif aigu, nouveau prélèvement veineux de 10 ml de sang. A M3, nouveau prélèvement veineux de 10 ml de sang et revue du remplissage du carnet d'auto-évaluation (complété pendant 3 mois). |
| Nombre de sujets sélectionnés | 1000 participants |
| Nombre de centres | 9 centres en Ile de France |
| Calendrier de la recherche | Durée d'inclusion : 1 mois Durée de participation : 3 mois Durée totale : 4 mois |
| Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois | L'ensemble des participants sera inclus en 1 mois au maximum afin de recueillir le 1 ^{er} sérum avant la diffusion de l'épidémie |
| Analyse statistique | La proportion de séroconversion sera estimée et son intervalle de confiance à 95% calculé. Les facteurs de risque de séroconversion seront identifiés chez les participants dont la sérologie est négative à l'inclusion, avec un modèle logistique |

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE

L'épidémie due au Sars-CoV2 s'installe en France, sans que l'on sache précisément depuis quand le virus circule effectivement sur le territoire. Les données en provenance de Chine mais également les prélèvements systématiques réalisés parmi les passagers du paquebot Diamond Princess font par ailleurs état de près de 50% de formes asymptomatiques de Covid-19. Le personnel médical et paramédical est de fait potentiellement exposé au risque de contamination professionnelle, avec probablement un risque différent entre les établissements de santé de référence COREB et les autres, du fait du nombre important de patients pris en charge dans les premiers, y compris dans la phase pré-épidémique (moyenne de 190 consultants par jour au SAU Pitié-Salpêtrière par exemple). Dès lors, et malgré l'application des mesures de protection standard, il est possible qu'un certain nombre de ces personnels ait déjà ou va contracter la maladie Covid-19 y compris dans sa forme asymptomatique. La connaissance de ce taux de séroconversion, s'il se trouve être supérieur à celui de la population générale, pourrait amener à revoir les mesures de protection du personnel vis-à-vis d'autres risques infectieux émergents.

2.2 Description de la population à étudier

Personnel soignant médical et non médical des services impliqués en première ligne dans la prise en charge des patients infectés par le coronavirus ou suspects de l'être (services d'accueil des urgences, réanimations, services de maladies infectieuses).

2.3 Description des actes pratiqués ou produits utilisés conformément à leur utilisation courante

Non applicable

2.4 Description des actes et des procédures ajoutés par la recherche

Un prélèvement veineux de 10 ml sur tube EDTA sera réalisé à T0 et à 3 mois, éventuellement complété d'un prélèvement intermédiaire identique en cas de syndrome viral clinique (respiratoire ou digestif) aigu (prélèvement au plus tard 10 jours après le début des symptômes).

Tenue d'un carnet d'auto-surveillance hebdomadaire

2.5 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

Risque d'hématome lié à la ponction veineuse.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal de la recherche

Évaluer la proportion de séroconversion Sars-CoV2 parmi le personnel médical et paramédical de services d'urgence, réanimation et maladies infectieuses, en fin d'épidémie de Sars-CoV2.

3.2 Objectifs secondaires de la recherche

- Identifier les facteurs de risque de séroconversion parmi les facteurs suivants : âge, sexe, type de personnel (personnel médical ou non médical), ancienneté dans le métier, ancienneté dans le service, travail de nuit-jour-garde ou mixte, type de service (service d'accueil des urgences, service de maladies

infectieuses, service de réanimation), type d'établissement (établissement de santé de référence COREB ou non), contagé documenté avec un patient cas confirmé ou non.

- Quantifier la proportion d'infections asymptomatiques parmi les personnels ayant séroconverti,
- Décrire les infections symptomatiques pour les personnels développant un syndrome viral clinique (respiratoire ou digestif) aigu

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Critère d'évaluation principal

La séroconversion Sars-CoV2 est définie par un prélèvement à T0 sans anticorps spécifique (négatif) et prélèvement à M3 avec présence d'IgG spécifiques.

La sérologie sera réalisée par détection d'anticorps en IFI puis en Elisa dès la technique disponible. Pour l'analyse principale, la méthode la plus sensible sera utilisée si plusieurs méthodes sont disponibles à cette date.

L'ensemble des échantillons prélevés dans le cadre de cette étude sera analysé de manière groupée après le dernier suivi.

4.2 Critères d'évaluation secondaires

- Facteurs de risque potentiels :
 - o Age, sexe
 - o Type de personnel
 - personnel médical : interne, Chef de Clinique ou Assistant Hospitalo-Universitaire (CCA/AHU), Praticien attaché (PA), Praticien Hospitalier Contractuel (PHC), Praticien Hospitalier (PH), Maître de Conférence-Praticien Hospitalier (MCU-PH), Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (PUPH)
 - personnel non médical : aide-soignantes (AS), infirmières (IDE), kinésithérapeute, cadres, autres
 - o Ancienneté dans le métier (nombre d'années)
 - o Ancienneté dans le service (années)
 - o Travail de nuit, de garde, de jour ou mixte,
 - o Type de service : service d'accueil des urgences, service de maladies infectieuses, service de réanimation),
 - o Type d'établissement (établissement de santé de référence COREB ou non),
 - o Contagé documenté avec un patient cas confirmé.
- Séroconversion sans manifestation clinique (fièvre, courbatures, céphalées, sueurs, frissons + tableau respiratoire (toux dyspnée, expectoration,) ou digestif (nausées/vomissements diarrhée douleur abdominale) rapportée via le carnet d'auto-surveillance hebdomadaire.
Le caractère asymptomatique sera déterminé par un comité d'adjudication, au vu des carnets d'auto-surveillance hebdomadaires, en insu des résultats des sérologies.
- Description des infections symptomatiques
 - o Manifestations cliniques associées à une séroconversion.
 - o Sur le prélèvement intermédiaire le cas échéant, réalisé dans les 10 jours suivant le début d'un tableau clinique compatible avec une infection aiguë à Sars-CoV2 (fièvre, courbatures, céphalées, sueurs, frissons + tableau respiratoire (toux dyspnée, expectoration,) ou digestif (nausées/vomissements diarrhée douleur abdominale)
 - Recherche des IgM spécifiques en IFI puis en Elisa avec des peptides
 - Détection d'ARN SARS CoV 2 circulant dans les cellules et dans le plasma
 - Séquençage des souches avec typage et analyse phylogénétique

5 DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

5.1 Plan expérimental

Étude de cohorte prospective multicentrique menée au sein d'hôpitaux, dont certains sont établissements de référence COREB et d'autres non.

L'étude sera proposée à tous les membres permanents du personnel médical et paramédical éligibles, chacun sera libre de refuser s'il le souhaite. On entend par permanents les personnels du service, qu'ils soient sur des postes pérennes ou non (donc y compris internes, chefs de clinique, ...) par opposition aux personnels d'autres services qui y prennent des gardes ponctuellement.

L'investigateur présentera l'étude à chaque membre du personnel soignant éligible à l'aide de la lettre d'information et lui proposera de participer à la recherche. Après un délai de réflexion de quelques heures, l'investigateur recueillera le consentement libre éclairé et écrit du personnel soignant.

Chaque personnel inclus fera l'objet d'un recueil de données démographiques (âge et sexe) et professionnelles (type de personnel (personnel médical versus non médical, ancienneté dans le métier, ancienneté dans le service, travail de nuit-jour-garde ou mixte), type de service (service d'accueil des urgences, service de maladies infectieuses, service de réanimation), type d'établissement (établissement de santé de référence COREB ou non)) à l'inclusion

De plus, un prélèvement veineux de 10 ml sur tube EDTA sera réalisé à T0 et à 3 mois (M3) éventuellement complété d'un prélèvement intermédiaire en cas de syndrome viral clinique (respiratoire ou digestif) aigu (voir plus haut) entre T0 et M3. Ces prélèvements seront acheminés par le transport interne de l'APHP (selon les modalités de transport d'échantillons biologiques infectieux) pour mise en plasmathèque au laboratoire de virologie de la Pitié-Salpêtrière (Pr V. Calvez).

En fin de période d'étude (M3 du dernier personnel inclus) et lorsque les kits de tests sérologiques (IgG et Ig M) vis-à-vis du Sars-CoV2 seront disponibles, l'ensemble des échantillons sera testé de manière groupée.

En parallèle, un recueil des signes cliniques compatibles avec une infection à Coronavirus (voir plus haut) sera réalisé par chaque participant à l'aide d'un carnet d'auto-surveillance hebdomadaire. En cas de développement d'un syndrome viral clinique (digestif ou respiratoire) aigu, un prélèvement intermédiaire pour plasmathèque sera réalisé dans les 10 jours suivants le début des symptômes pour détecter une séroconversion symptomatique (apparition d'IgM spécifiques), identifier et séquencer le virus.

5.2 Nombre de centres participants

Étude multicentrique sur les hôpitaux de soins aigus suivants : Saint-Antoine, Pitié-Salpêtrière, Tenon, Trousseau, Bichat.

Les hôpitaux Pitié-Salpêtrière et Bichat sont des Etablissements de Santé de Référence COREB (Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique).

- 9 Centres recruteurs

- Service d'Accueil des Urgences, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS
- Service de réanimation Eole, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS
- Service de maladies infectieuses, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS
- Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Tenon, PARIS
- Service de réanimation, Hôpital Tenon, PARIS
- Service d'Accueil des Urgences pédiatriques, Hôpital Armand Trousseau, PARIS
- Service d'Accueil des Urgences, hôpital Saint-Antoine, PARIS
- Service de réanimation, hôpital Saint-Antoine, PARIS
- Service de maladies infectieuses, Hôpital Bichat, PARIS

- **Centres non recruteurs**

- Service de virologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS

5.3 Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

n° centre (3 positions numériques) – n°ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

Un registre des éligibles non inclus avec motif de non inclusion sera tenu dans les centres.

6 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant.

| Personnes dont le consentement est sollicité | Qui informe et recueille le consentement de la personne | À quel moment la personne est informée | À quel moment le consentement de la personne est recueilli |
|--|--|--|---|
| Personnel soignant (PM et PNM) qui se prête à la recherche | l'investigateur principal ou collaborateur médecin déclaré et formé à la recherche dans chacun des centres impliqués | Lors de la visite d'inclusion | Lors de la visite d'inclusion après information du personnel soignant |

6.1 Calendrier de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : maximum 1 mois après le début de l'étude.

Les inclusions commenceront dès l'obtention des autorisations pour permettre d'inclure (et donc de recueillir le T0) le plus en amont possible de l'épidémie. Les inclusions se dérouleront sur une période maximale de 1 mois.

- Durée de participation de chaque sujet : 3 mois
- Durée de suivi : 3 mois
- Durée totale de la recherche : 4 mois

6.1.1 Visite d'inclusion

L'investigateur vérifiera les critères d'inclusion et de non inclusion du personnel soignant. Si ce dernier répond à l'ensemble des critères de sélection, l'investigateur présentera l'étude à l'aide de la lettre d'information et proposera au personnel de participer à la recherche. Après un délai de réflexion de quelques heures, l'investigateur recueillera le consentement libre éclairé et écrit de ce personnel.

Lors de cette visite :

- seront recueillies les données socio-démographiques et relatives au poste de travail :

- Age
- Sexe
- Personnel Médical (interne, chef de Clinique ou assistant hospitalo-universitaire, Praticien Attaché, Praticien Hospitalier Contractuel, Praticien Hospitalier (PH), Maître de Conférence des Universités-PH, Professeur des Universités-PH).
- Personnel Non Médical : aide soignante, infirmière, cadre, kinésithérapeute, etc.
- Nombre d'années d'exercice dans le service en question
- Nombre d'années d'exercice dans le métier

- Service : service d'accueil des urgences, service de maladies infectieuses, service de réanimation
 - Hôpital
 - Horaires de travail : jour/de garde/ de nuit, mixte
- sera réalisé un prélèvement veineux de 10 ml sur tube EDTA.
- sera remis au personnel soignant inclus un carnet d'auto-surveillance hebdomadaire dans lequel il notera tout symptôme compatible avec une infection à Sars-CoV2 et/ou tout contact avec un cas confirmé.

6.1.2 Visite de suivi de la recherche

Une unique visite de suivi sera réalisée 3 mois après l'inclusion, avec réalisation d'un prélèvement veineux de 10 ml sur tube EDTA, et récupération du carnet d'auto-surveillance.

Si pendant la durée de l'étude, le personnel soignant a développé des symptômes de syndrome viral clinique (respiratoire ou digestif) aigu, un prélèvement intermédiaire de 10 ml sera réalisé dans les 10 jours après le début des symptômes et les caractéristiques cliniques recueillies.

6.2 Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

| | Inclusion | Visite M3 |
|---|-----------|-----------|
| Information | ✓ | |
| Consentement écrit | ✓ | |
| Bilan biologique : sérologies (prélèvement veineux 10 ml) | ✓ | ✓ |
| Carnet d'auto-surveillance | ✓ | ✓ |

6.3 Collection Biologique [ajouter si applicable]

Les échantillons sanguins issus des prélèvements réalisés dans le cadre de la recherche feront l'objet d'une collection biologique.

Chaque centre participant enverra les échantillons sanguins prélevés pseudonymisés au laboratoire de virologie de l'hôpital Pitié Salpêtrière.

Le laboratoire de virologie congèlera (- 20 degrés), après centrifugation, au moins 2 millilitres de plasma et un culot globulaire à chaque point (ceci représente un tube EDTA) et les conservera jusqu'à la fin de l'étude

En fin d'étude, de manière groupée après le dernier suivi, les investigations suivantes seront réalisées:

- la détection d'anticorps au moins en IFI puis en Elisa avec des peptides
- et pour les prélèvements intermédiaires réalisés en cas de symptômes compatibles avec une infection à Sars-CoV2,
 - la détection d'ARN SARS CoV 2 circulant dans les cellules et dans le plasma
 - le séquençage des souches avec typage et analyse phylogénétique

Pendant la recherche, la collection sera conservée au laboratoire de Virologie (Pr Vincent Calvez, CERVI, Hôpital Pitié-Salpêtrière sous la responsabilité du Pr Vincent Calvez pendant 3 ans.

À l'issue de la recherche, les échantillons seront conservés et pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole pouvant se révéler intéressantes dans le cadre de la réponse immunitaire à l'infection Sars-CoV2, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le personnel soignant n'y soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement.

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

7 CRITERES DE SELECTION

7.1 Critères d'inclusion

- Personnel soignant médical ou paramédical permanent dans l'un des services participants.
On entend ici par permanents les personnels du service, qu'ils soient sur des postes pérennes ou non (donc y compris internes, chefs de cliniques...) par opposition aux personnels d'autres services qui y prennent des gardes ponctuellement.
- Ayant donné son consentement écrit pour participer.
- Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

7.2 Critères de non inclusion

- Personnel sans activité dans le service concerné pendant la période d'inclusion
- Personnel non permanent (prise occasionnelle de gardes, personnel du pool de l'hôpital, intérimaires), personnel administratif, personnel technique des services participants

7.3 Modalités de recrutement

Le recrutement se fera sur la base d'une information large des personnels des services concernés, sur la conduite de l'étude et la possibilité d'obtenir une information individuelle à la fin de l'étude sur l'exposition ou non au Sars-CoV2.

L'objectif est de pouvoir débiter les inclusions le plus rapidement possible et sur une période courte (1 mois d'inclusion sur l'ensemble des centres, la majorité des inclusions se faisant sur moins d'un mois) afin d'inclure dans la fenêtre où peu ou pas de personnels ont été exposés au le Sars-CoV2.

| | Nombre de sujets |
|---|------------------|
| Nombre total de sujets sélectionnés | 1000 |
| Nombre de centres | 9 |
| Période d'inclusion (mois) | 1 |
| Nombre des sujets / centre | 100 |
| Nombre de sujets / centre / mois | 100 |

8 REGLES D'ARRET

8.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le documenter dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé
- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées.

Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:

- Effet indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet
- Retrait explicite de consentement.

8.1.1 Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Non applicable

8.1.2 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

9 VIGILANCE

Dans le cadre de cette étude, les événements indésirables (graves ou non) ne sont pas à notifier au promoteur. La notification doit se faire dans le cadre de la vigilance mise en place dans le cadre de la prise en charge habituelle recommandée.

10 COMITE DE PILOTAGE

Membres du comité :

- Pr Pierre Hausfater, investigateur coordonnateur
- Dr David Boutoleau, responsable scientifique
- Pr Florence Tubach, méthodologiste,
- Pr Eric Caumes, infectiologue
- Pr Vincent Calvez, virologue
- Un représentant de l'URC Pitié Salpêtrière – Charles Foix.

Rôle :

Définir l'organisation générale de la recherche, coordonner les informations, déterminer initialement la méthodologie et surveiller le déroulement de la recherche.

11 GESTION DES DONNEES

11.1 Modalités de recueil des données

Les données de chaque sujet seront recueillies dans un cahier d'observation comportant le numéro d'inclusion du patient par ordre chronologique et les initiales de son nom et de son prénom (deux lettres).

11.2 Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source

Non applicable

11.3 Droit d'accès aux données et documents source

11.3.1 Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur

11.3.2 Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

11.3.3 Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

11.4 Traitement des données et conservation des documents et des données

11.4.1 Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

Le data management des données et l'analyse statistique seront effectués sous la responsabilité du Pr Florence TUBACH à l'Unité de Recherche Clinique Pitié-Salpêtrière.

11.4.2 Saisie des données

La saisie des données sera réalisée par du personnel dédié à cet effet sur des cahiers de recueil des données non identifiantes.

11.5 Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

12 ASPECTS STATISTIQUES

Un diagramme de flux de la population sera réalisé synthétisant le nombre de personnels inclus, suivis, perdus de vue et analysés, ayant une sérologie positive initialement ou non, et les raisons d'exclusion le cas échéant.

Les caractéristiques des personnels à l'inclusion seront décrites globalement et par groupe (personnel médical et personnel non médical). Les variables catégorielles seront décrites par effectif et pourcentage, les variables continues par moyenne, écart-type ou médiane, IQR et extrêmes en fonction de la distribution.

La proportion de patients ayant une sérologie positive à l'inclusion sera estimée et l'intervalle de confiance à 95% calculé.

La proportion de séroconversion à M3 sera estimée parmi les personnels ayant une sérologie négative à l'inclusion (proportion de personnel négatifs à M0 et positifs à M3) et l'intervalle de confiance à 95% calculé, d'une part globalement, et d'autre part par groupe (personnel médical et personnel non médical). Les sérologies manquantes à M3 seront imputées (pour les personnels ayant développé le covid-19 pendant le suivi : sérologie imputée positive, et pour les autres personnels ayant une sérologie à M3 manquante : par imputation multiple).

Les facteurs de risque de séroconversion seront identifiés par analyse uni- puis multivariée avec un modèle de régression logistique, et une sélection des variables pas à pas (sélection sur le test de déviance).

Parmi les personnels ayant séroconverti, la proportion de personnels n'ayant pas présenté de symptômes sera rapportées, avec son intervalle de confiance à 95%.

Les symptômes cliniques des patients ayant eu une séroconversion symptomatique seront décrits, ainsi que les éléments virologiques.

Taille de l'échantillon

L'objet de l'étude est d'estimer une proportion de séroconversion Sars-CoV2 dans un ensemble de services et d'hôpitaux présentant des caractéristiques différentes. L'ensemble des personnels soignants éligibles des services participants sera sollicité, et tous ceux qui consentiront à participer seront inclus. Les soignants (médicaux et non médicaux) de ces hôpitaux représentent 1000 personnes.

Nous n'avons pas de données sur le taux de participation à attendre, ni sur la proportion de séroconversions que nous allons observer.

Le tableau ci-dessous résume la précision que l'on pourra obtenir en fonction de différents scénarii (N : effectif inclus) :

| Proportion de séroconversions | Intervalle de confiance de la proportion si N=400 | Intervalle de confiance de la proportion si N=600 | Intervalle de confiance de la proportion si N=800 |
|-------------------------------|---|---|---|
| 5 % | 3,2% ; 7,7% | 3,5% ; 7,1% | 3,7% ; 6,8% |
| 10 % | 7,3 % ; 13,5% | 7,8 % ; 12,8 % | 8,1% ; 12,3 % |
| 20 % | 16,3 % ; 24,3 % | 16,9% ; 23,5% | 17,3% ; 23,0% |
| 50 % | 45,1 % ; 54,9% | 46,0 % ; 54,0% | 46,5 % ; 53,5% |
| 70 % | 65,2% ; 74,4% | 66,1 % ; 73,6 % | 66,7 % ; 73,1 % |

13 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

13.1 Organisation générale

Le promoteur s'assure de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il met en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

À cet effet le promoteur définit une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre en place un contrôle qualité des données.

13.2 Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

13.3 Gestion des non conformités

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non-conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

13.4 Audit

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

13.5 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitae personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

14 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

14.1 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche à risque et contraintes minimales impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, et express après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente ou par la personne qualifiée avant l'inclusion de la personne dans la recherche

Un exemplaire du document d'information et du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur principal ou le médecin qui le représente ou par la personne qualifiée est remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche. L'investigateur principal ou le médecin qui le représente ou la personne qualifiée en conservera un exemplaire.

Un exemplaire sera placé en fin d'étude dans une enveloppe inviolable scellée regroupant l'ensemble des formulaires de consentement, celle-ci sera archivée par le promoteur.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve un exemplaire du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

14.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche, le cas échéant

Aucune période d'exclusion n'est définie dans le cadre de cette recherche.

14.3 Indemnisation des sujets

14.3.1 Remboursement des frais exposés

Non applicable

14.3.2 Indemnisation

Non applicable

14.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine

Non applicable

14.5 Obligations légales

L'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation le Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur

14.6 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle à risque et contraintes minimales, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

14.7 Information de l'ANSM

Le promoteur AP-HP transmettra, pour information à l'ANSM, l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole.

14.8 Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

- Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé » (MR-001 modifiée). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence »

14.9 Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

14.10 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai de un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

14.11 Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine à risque et contraintes minimales seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire original de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive):
 - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
 - les avis du CPP
 - les courriers de correspondance,
 - la liste ou registre d'inclusion,
 - les annexes spécifiques à la recherche
 - le rapport final de la recherche.
- Les documents de recueil des données.

15 ASSURANCE

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GLOBAL SE par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP.

16 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'APHP devra obligatoirement être mentionnée dans les affiliations du ou des auteurs des publications qui résulteront de cette recherche et mentionner le promoteur AP-HP (DRCI) et la source de financement si votre projet résulte d'un appel d'offres (par exemple le PHRC national ou régional), et nous en adresser un exemplaire (cf. ci-dessous les modalités d'affiliation et de mention du promoteur et des financeurs).

16.1 Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance
- Cependant, si la recherche est financée dans le cadre d'un appel d'offre interne de l'AP-HP, la première affiliation devrait être « AP-HP »
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;
- L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « **AP-HP** » en premier dans l'adresse suivi précisément par : **AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France**

16.2 Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation)"

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

17 LISTE DES ADDENDA

17.1 Liste des Investigateurs

| Investigateur Principal | Service / Hôpital | Adresse |
|--------------------------------|---|---|
| Pierre HAUSFATER | Service d'accueil des Urgences Hôpital Pitié - Salpêtrière | 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris |
| Alexandre DEMOULE | Service de Réanimation Pneumologique Hôpital Pitié - Salpêtrière | 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris |
| Eric CAUMES | Service des maladies infectieuses Hôpital Pitié – Salpêtrière | 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris |
| Hélène GOULET | Service d'accueil des Urgences Hôpital Tenon | 4 Rue de la Chine, 75020 Paris |
| Muriel FARTOUKH | Service de Réanimation Hôpital Tenon | 4 Rue de la Chine, 75020 Paris |
| Erwan DEBUC | Service d'accueil des Urgences Hôpital Saint Antoine | 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris |
| Bertrand GUIDET | Service de Réanimation Hôpital Saint Antoine | 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris |
| Ricardo CARBAJAL | Service d'accueil des Urgences Hôpital Trousseau | 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris |
| Yazdan YAZDANPANAH | Service de maladies infectieuses Hôpital Bichat | 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris |

17.2 Carnet d'auto-évaluation



Carnet d'auto-évaluation

V1-0 du 04/03/2020

Etude SEROCOV

Nom :

Prénom :

Centre n° :

Service :

Hôpital :

Date d'inclusion :

Merci de remplir ce carnet patient chaque semaine.

Date d'évaluation semaine 1 : / /
(date d'inclusion + 7 jours)

- Au cours de la semaine, avez-vous eu :

- de la fièvre (>38°C) **OUI NON**

 Si oui, combien de jours :

- des courbatures **OUI NON**

 Si oui, combien de jours :

- des frissons **OUI NON**

 Si oui, combien de jours :

- des sueurs importantes **OUI NON**

 Si oui, combien de jours :

- des céphalées **OUI NON**

 Si oui, combien de jours :

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous eu :

 - signes respiratoires : toux, douleur de gorge, expectoration, dyspnée **OUI NON**

 - signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale **OUI NON**

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous dû être arrêté pour ces symptômes ? **OUI NON**

 - Si oui combien de jours ?

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes avez-vous dû être hospitalisé pour ces symptômes ? **OUI NON**

 - Si oui combien de jours ?

- Un diagnostic a-t-il été posé ? **OUI NON**

 Si OUI, lequel ?

- Avez-vous été en contact avec un cas documenté ? **OUI NON**

Date d'évaluation semaine 2 : / /
(date semaine 1 + 7 jours)

- Au cours de la semaine, avez-vous eu :
 - de la fièvre (>38°C) **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des courbatures **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des frissons **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des sueurs importantes **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des céphalées **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous eu :
 - signes respiratoires : toux, douleur de gorge, expectoration, dyspnée **OUI NON**
 - signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale **OUI NON**
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous dû être arrêté pour ces symptômes ? **OUI NON**
 - Si oui combien de jours ?
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes avez-vous dû être hospitalisé pour ces symptômes ? **OUI NON**
 - Si oui combien de jours ?
- Un diagnostic a-t-il été posé ? **OUI NON**
 - Si OUI, lequel ?
- Avez-vous été en contact avec un cas documenté ? **OUI NON**

Date d'évaluation semaine 3 : / /
(date semaine 2 + 7 jours)

- Au cours de la semaine, avez-vous eu :
 - de la fièvre (>38°C) **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des courbatures **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des frissons **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des sueurs importantes **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
 - des céphalées **OUI NON**
 - Si oui, combien de jours :
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous eu :
 - signes respiratoires : toux, douleur de gorge, expectoration, dyspnée **OUI NON**
 - signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale **OUI NON**
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous dû être arrêté pour ces symptômes ? **OUI NON**
 - Si oui combien de jours ?
- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes avez-vous dû être hospitalisé pour ces symptômes ? **OUI NON**
 - Si oui combien de jours ?
- Un diagnostic a-t-il été posé ? **OUI NON**
 - Si OUI, lequel ?
- Avez-vous été en contact avec un cas documenté ? **OUI NON**

A

La même évaluation sera demandée toutes les semaines pendant 12 semaines.

Date d'évaluation semaine 12 : / /
(date semaine 11 + 7 jours)

- Au cours de la semaine, avez-vous eu :

- de la fièvre (>38°C) **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des courbatures **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des frissons **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des sueurs importantes **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- des céphalées **OUI NON**

Si oui, combien de jours :

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous eu :

- signes respiratoires : toux, douleur de gorge, expectoration, dyspnée **OUI NON**

- signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale **OUI NON**

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes, avez-vous dû être arrêté pour ces symptômes ? **OUI NON**

- Si oui combien de jours ?

- Si vous avez répondu OUI à l'une des questions précédentes avez-vous dû être hospitalisé pour ces symptômes ? **OUI NON**

- Si oui combien de jours ?

- Un diagnostic a-t-il été posé ? **OUI NON**

Si OUI, lequel ?

- Avez-vous été en contact avec un cas documenté ? **OUI NON**