



PROTOCOLE ALERRT-AFRIQUE DE CARACTERISATION CLINIQUE COVID-19

Protocole de caractérisation clinique de la COVID-19

***Licence d'Accès Libre:** ce document a été élaboré à l'origine par les membres du Consortium ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé et est distribué sous la licence Creative Commons Attribution Non-commercial ShareAlike License version 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0>). Il a été adapté par ALERRT pour les demandes d'autorisation éthique accélérée de recherche observationnelle sur la caractérisation clinique de la COVID-19 en Afrique.*

LIST DES ABBREVIATIONS.....	- 4 -
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	- 5 -
1.1 But de l'étude.....	- 5 -
1.2 Généralités.....	- 5 -
1.3 Public cible de ce document	- 5 -
1.4 Source du présent Protocole	- 6 -
1.5 Objectifs primaires.....	- 6 -
1.6 Objectifs secondaires.....	- 7 -
1.7 Structure de l'étude : recrutement stratifié en fonction de la ressource locale	- 7 -
1.8 Critères d'éligibilité.....	- 8 -
1.8.1 Critère d'inclusion.....	- 8 -
1.8.2 Critère d'exclusion	- 8 -
2. TYPE D'ETUDE	- 9 -
2.1 Site de l'étude	- 9 -
2.2 Taille de l'échantillon.....	- 9 -
2.3 Calendrier de l'étude	- 9 -
3. METHODES.....	- 9 -
3.1 Identification de patients potentiels.....	- 9 -
3.2 Approche des participants potentiels.....	- 9 -
3.3 Normes de soins.....	- 10 -
3.4 Collecte de données et prélèvement des patients	- 10 -
3.5 Calendrier de collecte des données et des échantillons.....	- 10 -
3.5.1 Aperçu.....	- 11 -
3.5.2 Niveau 0	- 12 -
3.5.3 Niveau 1	- 12 -
3.5.4 Niveau 2	- 12 -
3.5.3 Sous-études optionnelles.....	- 15 -
3.6 Procédures de recrutement des patients	- 17 -
3.7 Questionnaire de l'étude et numéros d'identification des patients	- 17 -
3.8 Procédures de suivi pour les patients.....	- 17 -
3.8.1 Procédure de prélèvement d'échantillons supplémentaires pour les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.....	- 18 -
3.9 Retrait de consentement des patients	- 18 -
4. ECHANTILLONS ET ANALYSE DE LABORATOIRE	- 18 -
4.1 Prélèvement d'échantillon, procédures de stockage et transport.....	- 18 -
4.2 Collecte de données supplémentaires – Études pharmacocinétiques /pharmacodynamiques ...	- 19 -
4.3 Traitement des échantillons	- 19 -
4.4 Utilisation des échantillons stockés.....	- 20 -
4.5 Utilisation future des échantillons.....	- 20 -
5. GESTION MEDICALE ET RAPPORTS DE SECURITE.....	- 21 -
5.1 Prise en charge médicale	- 21 -
6. GESTION DES DONNEES	- 21 -
6.1 Collecte des données	- 21 -
6.2 Gestion des données.....	- 21 -
6.3 Accès aux données et partage des données.....	- 22 -
6.4 Qualité des données	- 22 -
6.4.1 Suivi.....	- 22 -
7. CONSIDERATIONS ETHIQUES	- 22 -
7.1 Réglementation, lignes directrices et examen éthique	- 22 -
7.2 Consentement éclairé.....	- 22 -
7.3 Alternatives à la participation et au retrait.....	- 23 -
7.4 Risques pour les participants	- 23 -
7.5 Avantages pour les participants.....	- 24 -

7.6 Participation à d'autres études de recherche / Co-renrôlement.....- 24 -
7.7 Confidentialité.....- 24 -
7.8 Conservation des données et des échantillons- 24 -
7.9 Considérations éthiques supplémentaires- 24 -
7.10 Examen scientifique et par les pairs- 25 -
8.1 LIMITES DE L'ETUDE- 25 -

LIST DES ABBREVIATIONS

ISARIC	Consortium international sur les infections respiratoires aiguës sévères et émergentes
PCC	Protocole de caractérisation clinique
COVID-19	Maladie du nouveau Coronavirus-19
OMS	Organisation Mondiale de la Sante
ID	Numéro d'Identification
SARS-CoV-2	Coronavirus du Syndrome Aigu Sévère-2
TBEV	Virus de l'encéphalite à tiques
MERS-CoV	Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen Orient
SNC	Système Nerveux Central
RT-PCR	Réaction en chaîne par polymérase-Transcriptase Inverse
LCS	Liquide cérebrospinal
eCRF	electronic Case Report Form (questionnaire électronique)
MIE	Maladies infectieuses émergentes
FEV	Fièvre Hémorragique Virale
EEG	Électroencéphalogramme
EPI	Équipements de Protection Individuels
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic
ARN	Acide Ribonucléique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
CRF	Case Report Form (questionnaire)
CNERS	Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
PI	Investigateur Principal
IRAS	Infection Respiratoire Aigüe Sévère
ICH	Conseil International d'Harmonisation
ANP	Aspiration Naso Pharyngée

1. Contexte et Objectifs

1.1 But de l'étude

Le but de cette étude est de caractériser cliniquement la maladie due au nouveau coronavirus (COVID-19) en utilisant une version adaptée d'un protocole standardisé pour une investigation clinique rapide et coordonnée des infections aiguës graves ou potentiellement graves causées par des agents pathogènes d'intérêt de santé publique. L'étude permettra également d'évaluer le niveau de préparation des agents de santé à faire face à la COVID-19. Les patients atteints d'une maladie aiguë suspectée d'être due au SRAS-CoV-2 seront inclus. Ce protocole a été conçu pour permettre une collecte prospective et/ou retrospective, et le partage de données et d'échantillons biologiques selon un calendrier de prélèvement d'échantillons harmonisé à l'échelle mondiale. Ainsi de multiples études indépendantes peuvent être facilement agrégées, mises en commun et analysées à partir de contextes différents à l'échelle mondiale. Ce protocole est le fruit de nombreuses années de discussions entre des chercheurs internationaux issus d'un large éventail de disciplines scientifiques et médicales (Lancet ID 14(1):8; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70327-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70327-X)).

Ce protocole a déjà été utilisé pour recruter des patients lors d'épidémies à Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) en 2012-2013, de grippe A H7N9 en 2013, de fièvre virale hémorragique due au virus Ebola en 2014, de variole du singe et le MERS-CoV en 2018, au virus de l'encéphalite à tiques (TBEV) en 2019 et depuis 2020, le syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ou la COVID-19.

1.2 Généralités

Les maladies infectieuses sont la principale cause de décès dans le monde. Les nouveaux agents infectieux, tels que le SRAS, le MERS et d'autres nouveaux coronavirus, les nouveaux virus de la grippe, les virus provoquant une fièvre hémorragique virale comme Ebola et les virus qui affectent le système nerveux central (SNC) comme le TBEV et le Nipah nécessitent des recherches pour comprendre la biologie et la pathogénèse des agents pathogènes chez l'hôte. Même pour les infections connues, la résistance aux thérapies antimicrobiennes est très répandue et les traitements visant à contrôler les réactions potentiellement délétères chez l'hôte font défaut.

Afin de développer une compréhension systémique des processus pathologiques, de sorte que les facteurs de risque de maladies graves puissent être identifiés et que des traitements puissent être élaborés, il est nécessaire de comprendre les caractéristiques associées à la virulence, la dynamique de réplication et l'évolution de l'agent pathogène au sein de l'hôte, la dynamique de la réponse de l'hôte, la pharmacologie des thérapies antimicrobiennes ou orientées par l'hôte, la dynamique de transmission et les facteurs sous-jacents à la sensibilité individuelle.

En outre, il est important de comprendre comment les anomalies hématologiques et autres anomalies biochimiques du sang, ainsi que les infections endémiques telles que le paludisme, les helminthiases et d'autres co-infections peuvent servir d'indicateurs pronostiques pour la présentation, l'évolution et les issues de la COVID-19, tels que la nécessité d'une admission en soins intensifs et le risque de décès.

En raison de l'évolution de la pandémie dans le monde et de son apparition relativement tardive en Afrique, la plupart des publications sur la COVID-19 sont d'origine chinoise, européenne ou américaine. Bien qu'utiles, ces informations ne seront pas toujours pertinentes dans le contexte africain en raison de nos différences au niveau des déterminants de la santé. Les réalités spécifiques à l'Afrique (épidémiologiques, environnementales, génétiques, écologiques, etc.) qui peuvent être des facteurs de protection ou de risque doivent être mieux comprises. Pour une compréhension plus complète de cette pandémie, il est impératif que des données spécifiques à l'Afrique soient collectées.

Le travail proposé ici peut nécessiter des prélèvements d'échantillon qui ne seront peut-être pas directement utiles pour la prise en charge des participants inclus dans l'étude. Il peut également nécessiter l'analyse du génome de l'hôte, qui peut révéler d'autres informations sur la sensibilité à la maladie ou d'autres aspects de l'état de santé.

1.3 Public cible de ce document

Ce document est d'un intérêt primordial pour les cliniciens (y compris les prestataires de soins d'urgence et de soins intensifs) et autres personnes impliquées dans l'identification, le triage et le traitement des patients atteints de la COVID-19. Toute personne ou membre d'unités/réseaux de recherche est invitée

à utiliser ce document pour faciliter ses propres études et à contribuer à la base de données centralisée. Nous encourageons tous les centres à contribuer à cet effort. Les données primaires restent la propriété des sites individuels mais nous espérons qu'en acceptant d'utiliser ce protocole, les chercheurs s'engageront à fournir des données pour la base de données centralisée. Cela permettra une analyse beaucoup plus complète des données.

1.4 Source du présent Protocole

Ce document est le fruit d'une collaboration entre l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Consortium international sur les infections respiratoires aiguës sévères et émergentes (ISARIC), et s'appuie sur un consensus mondial sur la recherche observationnelle des infections émergentes d'intérêt pour la santé publique.

Des modifications ont été apportées au document original OMS/ISARIC pour faciliter la collecte de données dans le contexte clinique local et pour aider à répondre à des questions de recherche supplémentaires.

1.5 Objectifs primaires

Pour les participants potentiels répondant aux critères d'inclusion, nos objectifs principaux sont les suivants:

- Décrire les caractéristiques cliniques de la COVID-19 en Guinée et analyser l'issue à la sortie de tous les patients hospitalisés, y compris ceux qui sont guéris et ceux qui ne le sont pas
- Décrire le cas échéant, la réponse au traitement, y compris les soins de soutien et les nouvelles thérapies.
- Identifier et ajuster les protocoles de traitement, à un stade précoce, des patients hospitalisés dont l'état est entrain de se détériorer
- Suivre l'ampleur et la gravité de la pandémie en utilisant les données cliniques au niveau national
- Identifier les domaines à améliorer dans le cadre des épidémies actuelles et futures
- Évaluer, lorsque cela est approprié et faisable, les valeurs prédictives diagnostiques de la RT-PCR et de l'ELISA à différents stades de la COVID-19
- Observer, lorsque cela est approprié et faisable, la réplication, l'excrétion et l'évolution des agents pathogènes chez 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 d'échantillons des voies respiratoires, de sang, d'urine, de selles, de liquide céphalo-rachidien 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 de molécules de signalisation immunitaire dans les compartiments corporels concernés et les profils d'expression génique dans le sang périphérique.
- Identifier, lorsque cela est approprié et faisable, les variantes génétiques de l'hôte associées à la progression ou à la gravité de la maladie.
- Comprendre la transmissibilité et les probabilités de différents résultats cliniques à la suite d'une exposition et d'une infection.
- Explorer l'utilité des paramètres sanguins basiques et plus complexes, comprenant les globules blancs, les lymphocytes, les indices de globules rouges, les tests de la fonction rénale, le profil de cytokine, la procalcitonine, les examens de coagulation et autres, en tant que marqueurs pronostiques de la progression de la COVID-19 et des issues, y compris le besoin de soins spécialisés et le risque de décès.
- Explorer la valeur prédictive des marqueurs pronostiques de laboratoire pour la nécessité d'une corticothérapie dans la COVID-19.
- Analyser l'impact potentiel des co-infections telles que le paludisme, les helminthiases et autres sur la progression de la COVID-19.
- Évaluer l'effet de l'état nutritionnel, comprenant l'obésité et le diabète sucré, sur la présentation et la progression de la COVID-19.

1.6 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de recueillir des preuves afin de :

- Faciliter le triage et la gestion clinique efficaces des patients atteints de la COVID-19 ;
- Élaborer des documents d'orientation clinique et proposer des recommandations cliniques aux décideurs politiques sur la base des données probantes

1.7 Structure de l'étude : recrutement stratifié en fonction de la ressource locale

L'étude sera multicentrique (à déterminer en fonction de la propagation de la maladie et de la disponibilité des ressources). Il est entendu que les sites varieront en termes d'infrastructures cliniques, de ressources et de capacités. Une distinction est faite pour permettre une mise en œuvre du protocole adaptée aux ressources, et il est entendu que la collecte de données et/ou des échantillons peut être limitée dans certains contextes. Les analyses d'observation seront stratifiées en fonction des échantillons et des données disponibles.

Dans tous les cas, un formulaire de rapport de cas proportionnel (CRF papier ou électronique basé "eCRF") sera rempli.

La mise en œuvre de la collecte de données et des échantillons biologiques a été stratifiée en quatre niveaux, chacun comprenant une intensité différente d'activités d'inclusion (voir figure 1) :

- **Niveau 0 (Collecte de données cliniques uniquement)** – Des données cliniques seront collectées, mais aucun échantillon biologique ne sera collecté à des fins de recherche. L'ensemble minimal des données cliniques résumera l'épisode de la maladie et son issue, avec la possibilité de collecter des données cliniques détaillées supplémentaires à intervalles fréquents, en fonction des ressources/besoins locaux.
- **Niveau 1 (1 jeu d'échantillons biologiques)** - Les échantillons cliniques seront prélevés le jour de l'inclusion (jour 1 ; idéalement lors de la visite initiale dans un établissement de santé) sans autres prélèvements ultérieurs. Les informations cliniques seront collectées au moment du recrutement et de la sortie.
- **Niveau 2 (Calendrier de prélèvements des échantillons biologiques 2-11)** - Les échantillons et données cliniques seront collectés le jour de l'inclusion (jour 1 ; idéalement lors de la visite initiale dans un établissement de soins), puis des échantillons en série seront recueillis à des moments définis par le calendrier (illustrés dans les tableaux 3-6). Le calendrier va de 2 (inclusion et jour 3) à 11 (inclusion, un jour sur deux pendant les 14 jours suivants, puis chaque semaine [jusqu'à 100 jours maximum], puis des échantillons de convalescence seront collectés à 3 et 6 mois après le recrutement). Au Niveau 2, nous visons au moins le calendrier 3 si possible.
- **Niveau 3 Sous-études modulaires facultatives** en plus du recrutement au Niveau 2. Des échantillons **cliniques** seront collectés pour les examens basiques et d'autres plus spécialisés, afin d'étudier les liens éventuels entre les marqueurs pronostiques potentiels et la progression et l'issue de la COVID-19. Les échantillons pour tests biologiques basiques seront collectés dans le cadre des examens du niveau 1 et les échantillons des tests avancés seront collectés selon le calendrier indiqué dans le tableau 5.

La fréquence de la collecte des données à partir du questionnaire est également stratifiée par niveau, comme le montre la figure 1. Chaque site recrutera selon un niveau donné. Ceci sera enregistré dans le fichier du site "Tier Record Form". Les modifications apportées au niveau actif d'un site donné seront documentées par l'investigateur principal de l'étude. À mesure que l'épidémie progresse et que le nombre de cas augmente, il est possible que les priorités de recherche et la disponibilité des ressources locales changent. Il est donc probable que, dans un établissement de soins donné, les cas inclus plus tard au cours d'une épidémie seront échantillonnés à une intensité moindre et pourront être inclus à un niveau inférieur de l'étude.

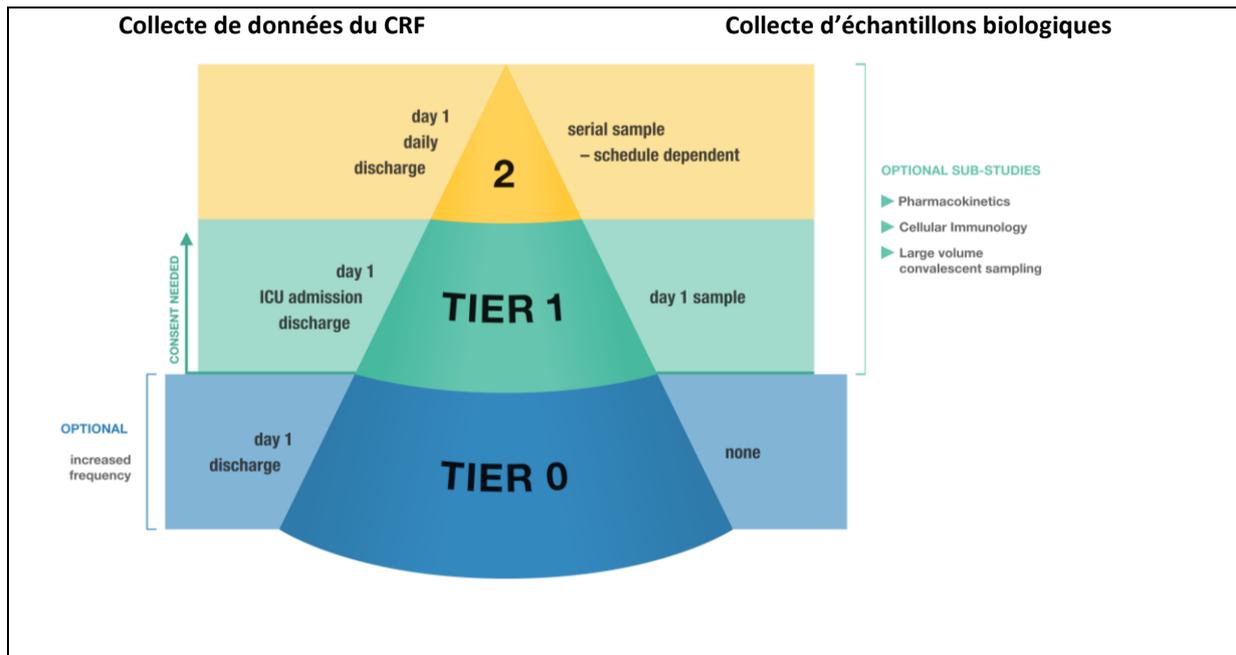


Figure 1. Approche par niveau des inclusions dans des contextes aux ressources différentes. Ces informations sont incluses pour démontrer l'intégration de cette étude avec d'autres études suivant la même approche dans d'autres parties du monde.

1.8 Critères d'éligibilité

Cette étude permettra d'inclure les patients éligibles (enfants et adultes) présentant une infection confirmée ou suspectée de la COVID-19. Le recrutement des patients avec recueil des données cliniques et des échantillons biologiques au jour 1 (inclusion), est la priorité. Les cas suspects avec confirmation du laboratoire seront prioritaires et seront inclus. Dans la situation peu probable où il y a un cas suspect mais avec une confirmation tardive en laboratoire, ce cas sera inclus dans l'étude en attendant la confirmation du laboratoire. Une fois que la COVID-19 est exclue, le participant sera exclu de l'étude et ne fera l'objet d'aucun suivi dans le cadre de l'investigation de la COVID-19. Toutefois, étant donné que ce protocole est également conçu pour permettre au système de santé de détecter toute infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) inconnue jusqu'à présent, à moins qu'un diagnostic de fond ne soit établi, le patient pourra être suivi pour d'autres fins d'investigation pendant une période qui sera déterminée par le groupe de mise en œuvre.

Le suivi quotidien et les visites de routine des patients doivent se dérouler en fonction des règles et ressources locales.

1.8.1 Critère d'inclusion

- Infection suspectée ou avérée par le SRAS-CoV-2, causant la COVID-19 comme principal motif de consultation dans l'établissement de santé

1.8.2 Critère d'exclusion

- Diagnostic confirmé d'un agent pathogène sans rapport avec les objectifs de cette étude et aucune indication ou probabilité de co-infection avec un agent pathogène pertinent.
- Refus du participant, d'un parent ou d'un représentant légal.

2. Type d'étude

Ce protocole est destiné à une étude de cohorte observationnelle prospective.

2.1 Site de l'étude

L'étude sera menée en Guinée où des cas de la COVID-19 ont été déclarés. Les principaux centres de traitement de la COVID-19 à Conakry (Donka, Matam et Gbessia) constitueront les sites de l'étude pour la mise en œuvre du Niveau 0 de ce protocole de recherche.

2.2 Taille de l'échantillon

Étant donné que ce protocole est davantage axé sur la formulation d'hypothèses et que les données actuellement disponibles pour ce processus d'estimation de la taille de l'échantillon sont très limitées, et que la pandémie de la COVID-19 est encore cours en Guinée, il est donc difficile d'estimer un échantillon pour cette étude retrospective. Toutefois, se basant sur le nombre de cas de la COVID-19 soit 13688 notifié en date du 28 décembre 2020, nous espérons collecter au moins **6000** patients de la COVID-19.

Ce protocole sera appliqué sur des sites ayant la capacité et les moyens de recruter à n'importe quel niveau d'intensité d'étude. Les données seront collectées par une équipe de trois assistants de recherche supervisés par l'Assistant du projet d'étude sur une période de cinq mois allant de janvier à mai 2021. Les données seront collectées à partir d'un questionnaire électronique installé dans des ordinateurs à cause des risques de contamination liés à la manipulation du questionnaire papier.

2.3 Calendrier de l'étude

Durée de l'étude : cinq mois

- Mise en place : 01 mois
- Recrutement : 05 mois
- apurement des données, analyse des données, projet d'article: 02 mois

3. Méthodes

3.1 Identification de patients potentiels

À l'hôpital, les participants potentiels à l'étude seront identifiés par le personnel hospitalier lors des consultations dans les services de santé. Lorsque la limitation des ressources font que le nombre de patients à inclure est inférieur au un nombre de patients éligibles, nous établirons des procédures pour échantillonner une sous-population de participants potentiels à l'étude en fonction des besoins de l'étude à ce moment-là. Un quota de participants à inclure par semaine sera établi par l'équipe de coordination de l'étude et les sites de recrutement utiliseront un échantillonnage de commodité pour recruter les participants.

3.2 Approche des participants potentiels

Activités du Niveau 0, qui implique uniquement la collecte de données de routine cliniques à partir du dossier médical du patient sous une forme qui n'identifie pas le patient. L'étude étant rétrospective, elle ne nécessitera pas de consentement du patient. En effet, le patient n'est pas identifiable et les données sont collectées par un professionnel de santé qui a accès à ces informations en vertu de son rôle clinique.

Niveau 1 et Niveau 2, L'inclusion des patients ne sera envisagée que si des mesures locales appropriées de contrôle et de prévention des infections sont en place et peuvent être maintenues, et si du personnel formé à l'utilisation des équipements de prévention des infections (EPI) requis est disponible pour approcher les patients et obtenir des échantillons biologiques.

Lorsqu'il a été décidé que le prélèvement biologique peut être effectué en toute sécurité et qu'un consentement approprié peut être ou a été obtenu, les échantillons prélevés à un stade précoce peuvent être très utiles pour identifier ou évaluer les facteurs de risque de progression de la maladie à

un point de décision cliniquement pertinent. Il est donc souhaitable d'inscrire et de commencer le prélèvement le plus tôt possible au cours de la maladie d'un patient.

Lorsque les patients n'ont pas la capacité de consentir à participer, un représentant, une tierce personne, un parent/tuteur approprié sera contacté par un personnel formé aux procédures de consentement qui protègent les droits du patient et adhèrent aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Le personnel expliquera les détails de l'étude au participant ou au parent/tuteur/représentant et lui laissera le temps de discuter et de poser des questions. Le personnel examinera le formulaire de consentement éclairé avec la personne qui donne son consentement et s'efforcera de garantir la compréhension du contenu, y compris les procédures de l'étude, les risques, les avantages, le droit de retrait et les alternatives à la participation. La partie qui donne son consentement sera invitée à signer et à dater un formulaire de consentement éclairé. Si le patient est un enfant, la personne ayant la responsabilité parentale et l'enfant, s'il est compétent, devront tous deux donner leur consentement.

Les procédures spécifiques de consentement par procuration, les procédures d'assentiment et la définition d'un enfant compétent varieront en fonction de la législation locale qui sera consultée et permettra d'informer les procédures spécifiques de consentement.

Compte tenu de l'importance du recueil des échantillons précoces, les participants ou leurs parents/tuteurs/représentants seront autorisés à donner leur consentement et à commencer à participer à l'étude immédiatement s'ils le souhaitent. Ceux qui préfèrent disposer de plus de temps pour envisager de participer seront recontactés après un délai convenu, normalement une journée, pour discuter plus avant.

Une épidémie impliquant un agent pathogène d'intérêt pour la santé publique ou une pandémie est une urgence. Les patients qui sont incapables de donner leur consentement dans les situations d'urgence constituent une exception à la règle générale du consentement éclairé dans la recherche clinique et cela est clairement reconnu dans la Déclaration d'Helsinki (2008). Le processus de consentement sera conforme aux principes de bonnes pratiques cliniques et aux lois régissant la recherche clinique dans les sites d'inclusion.

3.3 Normes de soins

La prestation des soins varie en fonction de l'établissement de santé et du médecin traitant. Il n'est pas possible de définir une norme unique de soins et donc de définir quels échantillons seront prélevés dans le cadre de la gestion médicale et à quel moment. Les participants à cette étude pourront avoir des prélèvements additionnels d'échantillons en plus de ceux nécessaires à la prise en charge médicale ordinaire. Il est peu probable que les résultats des tests effectués pour la recherche à partir des échantillons prélevés ne bénéficieront pas directement à la santé des participants spécifiques dont ils proviennent.

3.4 Collecte de données et prélèvement des patients

Les échantillons nécessaires à la prise en charge clinique des patients auront à tout moment la priorité sur les échantillons prélevés pour les tests de recherche. Les aliquotes ou les échantillons destinés à la recherche ne compromettent jamais la qualité ou la quantité des échantillons requis pour la prise en charge médicale. Dans la mesure du possible, les prélèvements d'échantillons pour la recherche coïncideront avec les prélèvements d'échantillons pour les soins cliniques. L'équipe de recherche sera chargée de partager le protocole de prélèvement d'échantillons avec les agents de santé en charge des patients afin de minimiser la perturbation des soins de routine et d'éviter les procédures inutiles. Certains échantillons doivent être traités et stockés à -80°C (voir tableau 2). Nous reconnaissons que le stockage à -80°C n'est pas disponible dans toutes les structures de santé. Dans ce cas, nous nous efforcerons de les stocker à la température la plus froide possible et à au moins -20°C et nous organiserons leur transport vers un autre établissement qui dispose de capacités de stockage à -80°C . Les échantillons et les données seront collectés selon l'approche du niveau de protocole basée sur les ressources disponibles et le poids du patient (voir tableau 7), afin d'éviter un volume d'échantillon excessif chez les enfants, les jeunes et les petits adultes.

3.5 Calendrier de collecte des données et des échantillons

3.5.1 Aperçu

Les sous-sections suivantes détaillent les échantillons spécifiques à collecter, en référence aux ensembles d'échantillons du tableau 1. Nous reconnaissons qu'il ne sera pas possible de prélever tous les échantillons dans toutes les structures de soins, mais nous nous efforcerons dans la mesure du possible de respecter les recommandations en vigueur

Tableau 1: Recrutement, données et actions de prélèvement.

	ACTIONS
R: Jeu d'échantillons de recrutement	<ul style="list-style-type: none"> - Formulaire de consentement (Stocker dans le dossier du site) - Initier le questionnaire de l'étude - Obtenir un jeu d'échantillons de base (tableau 2) avec un volume de sang plus important (tableau 9) - ± Echantillons supplémentaires pour les sous-études
S: Jeu d'échantillons en série	<ul style="list-style-type: none"> - Obtenir un jeu d'échantillon de base (tableau 2) - ± Echantillons supplémentaires pour les sous-études - Mettre à jour le questionnaire de l'étude
P: Jeu d'échantillons pour les agents pathogènes uniquement	<ul style="list-style-type: none"> - Obtenir uniquement les échantillons d'agents pathogènes à partir du jeu d'échantillons de base (tableau 2)
A la sortie de l'hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - Mettre à jour le questionnaire de l'étude - Prévoir une visite de convalescence
C: Jeu d'échantillons de convalescence	<ul style="list-style-type: none"> - Obtenir un jeu d'échantillons de base (tableau 2) - ± Echantillons supplémentaires pour les sous-études - Mettre à jour le questionnaire de l'étude

Table 2: Jeu d'échantillon de base.

ECHANTILLONS BIOLOGIQUES	TRAITEMENT	JUSTIFICATION
ECHANTILLONS D'AGENTS PATHOGENES		
<ul style="list-style-type: none"> • Echantillons d'origine respiratoire : <ul style="list-style-type: none"> - Écouvillons nasaux, - Écouvillons de gorge dans le cadre du portage du virus - Aspiration endotrachéale en cas d'intubation - Lorsque les ressources le permettent, chez les nourrissons/enfants qui ne peuvent pas prendre de bandelettes de matrices synthétiques absorbantes (SAM), d'aspirateur nasopharyngien or d'écouvillon nasal floqué dans le cadre du portage du virus • Urine (jusqu'à 10 ml) ; • Selles (jusqu'à 10 ml) ou écouvillonnage rectal ; • Conservez également tout résidu d'échantillons prélevés pour les soins de routine cliniques. 	<p>Ne pas traiter sur site.</p> <p>Conserver dans un double sac. Stocker à -80°C*</p>	<p>Études des agents pathogènes pour comprendre les modifications du SARS-CoV-2 pendant l'infection et pendant la propagation entre individus, détecter le développement de résistance et détecter les co-infections.</p>
ECHANTILLONS DE L'HÔTE		
	Sérum (3 aliquotes)	Médiateurs/biomarqueurs

Échantillon de sang dans un tube de sérum (coagulé)	Stocker à -80°C*	Sérologie
Échantillon de sang dans un tube d'EDTA (Note - volume plus important au moment de l'inclusion, tableau 6)	Plasma (3 aliquotes) Stocker à -80°C*	Médiateurs/ métabolites/ biomarqueurs Détecter l'ARN du SARS-CoV-2
	Fraction cellulaire (1 aliquote) Stocker à -80°C*	Extraire l'ADN de l'hôte pour les études génomiques ARN du SARS-CoV-2, immunologie cellulaire
Échantillon de sang dans un tube d'ARN sanguin (Tempus TM ou PAXgene [®])	Congeler à -20°C ; transférer à -80°C après 24h si possible	Séquençage Microarray/ARN du pathogène et du transcriptome de l'hôte
Echantillon de sang dans un tube de citrate de sodium à 3,2%.	conserver à température ambiante jusqu'à 12 heures	études de coagulation
Echantillon de sang dans un tube de fluorure d'oxalate	conserver à température ambiante jusqu'à 12 heures	glucose sanguin

* congeler à -80°C si possible, ou au moins à -20°C. Le tableau 9 fournit des détails supplémentaires sur le traitement des échantillons.

3.5.2 Niveau 0

Recueillir uniquement les données cliniques dans le questionnaire. Il ne doit y avoir aucun prélèvement biologique à des fins de recherche.

3.5.3 Niveau 1

Une seule série d'échantillons est obtenue lors du recrutement ou dès que possible après inclusion ("**Jeu d'échantillons à l'inclusion**"). En plus, collecter des données cliniques dans le questionnaire.

3.5.4 Niveau 2

Des "**séries d'échantillons**" et "**série d'échantillons de convalescence**" sont collectées en fonction du calendrier. En plus une collecte des données dans le questionnaire est faite. La décision de suivre le calendrier de prélèvement du niveau 2 est déterminée par les ressources humaines et matérielles disponibles. Dans la mesure du possible, le plan de prélèvement du niveau 2 est envisagé selon le pays.

Tableau 3: Calendrier 1 de prélèvement du niveau 1.

	Recrutement	Séries d'échantillons.															Échantillons de convalescence
		Semaine 1							Semaine 2								
Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Toutes les semaines jusqu'à 100 jours maximum	3 mois et 6 mois après le recrutement
>40kg	R																
20 à 40kg	R																
10 à 20kg	R																
4 à 10kg	R																
<4kg	R																

Ferritine, tests de coagulation (TP/TPT/INR/D-Dimères, TCA/Fibrinogène), G6PD					
ÉLECTROPHORÈSE DE L'HB	X				1
TEST DE PALUDISME (MICROSCOPIE par CHAMP HAUTE PUISSANCE (HPF))	X			X	2
URINE R/E (comprenant les œufs de schistosome)	X				1
SELLES R/E (comprenant Strongyloides et autres helminthes transmis par le sol, et Schistosoma sp.)	X				1
DÉPISTAGE DE L'HÉPATITE B	X				1
DÉPISTAGE DES ANTICORPS DE L'HÉPATITE C	X				1
DÉPISTAGE DU VIH 1 ET 2 UNIQUEMENT	X				1
PROTÉINE C- RÉACTIVE (hs-PCR)	X		X		2
PCR COVID-19	X		X	X	3

Tableau 6 : Volume des échantillons sanguins stratifiés par poids du patient.

	Prélèvements lors du recrutement (R)	Prélèvements en série (S)	Échantillons convalescents (C)	Volume total de sang
>40kg	9ml (3x3ml) Sang sur EDTA 3ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 3ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Tube d'oxalate de fluorure Recherche d'échantillons de pathogènes	3ml Sang sur EDTA 3ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 1ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Tube d'oxalate de fluorure Recherche d'échantillons de pathogènes	3ml Sang sur EDTA 3ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 3ml sang dans un tube d'ARN sanguin Recherche d'échantillons de pathogènes	Maximum par jour : 20 ml (0,38 ml/kg) Au maximum chaque 4 semaines : 96ml (max 2,4ml/kg)
20 à 40kg	6ml (3x2ml) Sang sur EDTA 3ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 3ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Tube d'oxalate de fluorure Recherche d'échantillons de pathogènes	1ml Sang sur EDTA 2ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Tube d'oxalate de fluorure Recherche d'échantillons de pathogènes	1ml Sang sur EDTA 3ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 2ml sang dans un tube d'ARN sanguin Tube d'oxalate de fluorure Recherche d'échantillons de pathogènes	Maximum par jour : 12ml (0,6ml/kg) Maximum chaque 4 semaines : 42ml (max 2,1ml/kg)
10 à 20kg	2ml (2x1ml) Sang sur EDTA 2ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 2ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Recherche d'échantillons de pathogènes	1ml Sang sur EDTA 1ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Recherche d'échantillons de pathogènes	1ml Sang sur EDTA 1ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 1ml sang dans un tube d'ARN sanguin Recherche d'échantillons de pathogènes	Maximum par jour: 6ml (0,6ml/kg) Maximum chaque 4 semaines : 23,6ml (max 2,36 ml/kg)

4 à 10kg	1ml Sang sur EDTA 0,5ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 0,5 ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Recherche d'échantillons de pathogènes	1ml Sang sur EDTA 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Recherche d'échantillons de pathogènes	1ml Sang sur EDTA 1ml sang dans un tube de sérum (coagulé) Recherche d'échantillons de pathogènes	Maximum par jour: 2ml (0,5ml/kg) Maximum chaque 4 semaines : 9,4ml (max 2,35ml/kg)
< 4kg	0,5ml Sang sur EDTA 0,1ml sang dans un tube de sérum (coagulé) 0,1ml sang dans un tube d'ARN sanguin 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Recherche d'échantillons de pathogènes	0,2ml Sang sur EDTA 1ml d'échantillon de citrate de sodium à 3,2%. Recherche d'échantillons de pathogènes	0,2ml Sang sur EDTA 0,2ml sang dans un tube de sérum (coagulé) Recherche d'échantillons de pathogènes	Maximum par jour: 0,8ml (~0,27ml/kg) Maximum chaque 4 semaines : 2,4ml (max 2,4ml/kg)

3.5.3 Sous-études optionnelles

En plus du plan de prélèvement du niveau 2, des sous-études facultatives du tableau 7 peuvent être incluses. Toutefois, au préalable, un amendement du présent protocole de recherche sera soumis au différents comité d'éthique pour examen.

Tableau 7: Sous-études optionnelles.

SOUS-ETUDES OPTIONNELLES	JEU D'ECHANTILLONS ET ECHANTILLON	TRAITEMENT/STOCKAGE	JUSTIFICATION
(Chaque sous-étude ne fonctionnera que dans une petite minorité de sites. Tout site participant à une sous-étude en informera le personnel dans le TIER RECORD FORM en début du dossier du site)			
PHARMACOCINÉTIQUE	AJOUTER À TOUS LES JEUX ÉCHANTILLONS (R, S et C) Prélèvement de sang dans des tubes d'EDTA ou d'oxalate de fluorure. Volumes	Séparation et stockage du plasma. (2 aliquotes -80°C)	Tester les niveaux de drogue. Conserver une aliquote pour d'autres études..
	>40kg: 3ml		
	20 à 40kg: 0,5ml		
	10 à 20kg: 0,2ml		
	4 à 10kg: 0,2ml		
	< 4kg: 0,2ml		
IMMUNOLOGIE CELLULAIRE (si le patient n'est pas inclus dans l'étude pharmacocinétique)	AJOUTER À TOUS LES JEUX ÉCHANTILLONS (R, S et C) Prélèvement de sang sur EDTA Volumes	Extraire et stocker les cellules mononucléaires du sang périphérique	Étudier la réponse immunitaire de l'hôte, générer des anticorps monoclonaux
	>40kg: 3ml		
	20 à 40kg: 0.5ml		
	10 à 20kg: 0.2ml		
	4 à 10kg: 0.2ml		
	< 4kg: 0.2ml		

TRANSMISSION ENVIRONNEMENTALE	Dispositifs de prélèvement d'échantillons placés à proximité du patient		
PRELEVEMENT D'UN GRAND VOLUME D'ECHANTILLON CHEZ LES CONVALESCENTS (dans un petit nombre de patients sélectionnés dans des institutions spécifiques)	Jusqu'à 240 ml de sang chez les patients complètement rétablis	Séparation et stockage du plasma. Extraction des cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP)	Tests sérologiques, développement de produits incluant des normes internationales, immunologie cellulaire, génération d'anticorps monoclonaux pour la recherche, le diagnostic et l'utilisation thérapeutique
RÉPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE	Inclusion d'un prélèvement de fluide oral (créviculaire) avec des échantillons de phase aiguë et convalescent.	Détermination des IgG et des IgA	Détermination non invasive de la réponse immunitaire humorale
ÉCHANTILLONNAGE AMÉLIORÉ DES MARQUEURS PROGNOSTIQUES	Échantillonnage intégré à l'échantillon de référence et aux calendriers d'échantillonnage en série (sang, urine, selles)	Séparation et conservation du plasma. Préparation de lames pour la parasitologie.	Détermination des valeurs pronostiques des résultats hématologiques, de la chimie du sang et de la parasitologie.

3.5.3.2 Prélèvement de grands volumes d'échantillon de convalescence

Chez un petit nombre de patients (probablement moins de 10 patients pour la COVID-19), il est nécessaire de prélever des échantillons supplémentaires après la guérison d'une maladie aiguë pour permettre la réalisation de tests sérologiques, l'établissement des normes de référence pour la sérologie, l'extraction et la culture de cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) pour les études d'immunologie cellulaire, et la production d'anticorps monoclonaux pour la recherche, le diagnostic et l'utilisation thérapeutique. Ces études sont souvent extrêmement précieuses pour la réponse mondiale à un nouvel agent pathogène.

Les cellules immunitaires, y compris les monocytes, les macrophages dérivés de monocytes, les neutrophiles et les lymphocytes seront isolées du sang périphérique et étudiées immédiatement ou après leur culture. L'expression des gènes, la synthèse et la dégradation des protéines, la libération de cytokines et d'autres études fonctionnelles seront mesurées dans des cellules immunitaires provenant de cas et de témoins appariés par âge et par sexe. Les cellules seront conservées en vue d'analyses ultérieures. Cela est dû à un certain nombre de raisons. L'une des raisons étant la difficulté d'obtenir les bons anticorps pendant cette période pour les analyses par cytométrie de flux, suite aux confinements, à l'arrêt des voyages internationaux et des services de messagerie, et à la fermeture de certaines entreprises de fabrication. Une autre raison est que les recherches en cours mènent à une meilleure compréhension de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 affectant ainsi la mise en place des études de laboratoire visant à comprendre l'immunopathogénèse de la COVID-19. Le défi est qu'il y a une petite fenêtre pour recruter des patients et prélever des échantillons et s'il arrive que la pandémie se termine à un moment où nous avons plus d'informations qui nécessitent des analyses supplémentaires ou différentes, il sera difficile de trouver de nouveaux patients ou d'obtenir des échantillons dans les délais prévus pour soutenir l'extrapolation des résultats afin de cartographier l'immunopathogénèse. C'est pourquoi des échantillons supplémentaires seront stockés pour prévenir cela. Ainsi, ceci permettra à l'équipe de suivre la progression de la maladie tout en analysant de nouvelles cellules ou de nouveaux marqueurs d'intérêt pour mieux la comprendre.

Les patients qui ont participé, avec le consentement approprié, à cette étude pourront être invités à fournir des échantillons supplémentaires dans le cadre d'un consentement distinct pour cette partie de l'étude. Tous les échantillons de sang seront obtenus par un phlébotomiste expérimenté. Les participants seront complètement rétablis, autrement des individus en bonne santé et sans contre-indication au don de sang, y compris :

- Infection par toute maladie à transmission sanguine (exemple, VIH, hépatite B ou hépatite C)
- Consommation de drogues par voie intraveineuse, antérieure ou en cours
- Anémie en cours
- Troubles de la coagulation sanguine
- Traitement médicamenteux en cours à base d'anticoagulants (anticoagulants sanguins)
- Historique des dons au service de transfusion sanguine (ou de tout autre don) au cours des 12 dernières semaines.

En fonction du poids du participant, les volumes maximums de sang suivants seront obtenus

- >40kg : 240 ml (6 ml/kg)
- 20-40 kg: 80 ml (4 ml/kg)

3.6 Procédures de recrutement des patients

Les patients qui répondent aux critères d'inclusion/exclusion et qui ont donné leur consentement éclairé pour participer directement à l'étude, ou qui ont reçu le consentement d'un parent/tuteur ou dont les souhaits ont été déclarés par une personne consultée, ou encore dont la participation a été différée, par procuration ou par consentement, seront inscrits à l'étude.

Tous les patients auront des informations cliniques collectées soit directement par un examen comprenant une étude des antécédents médicaux, de contact et de voyage, soit à partir des notes médicales disponibles. Les informations seront consignées dans le formulaire de rapport de cas.

A l'inclusion, les sites disposant de ressources disponibles obtiendront un ensemble d'échantillons de base (voir ci-dessus). Le jour du prélèvement initial de l'échantillon sera compté comme le jour 1. Tous les jours de l'étude seront comptés à partir de ce moment. Des informations cliniques seront également collectées à la sortie.

3.7 Questionnaire de l'étude et numéros d'identification des patients

Remplissage du questionnaire après enregistrement du site à [insérer le lien vers REDCap].

Les numéros de patients se composent d'un **code de site à 3 éléments** et d'un **numéro de patient à 4 chiffres**. Les enquêteurs locaux doivent se voir attribuer des numéros de patients séquentiels pour chaque site, commençant par 0001. Dans le cas d'un site unique, du recrutement de patients dans différents services, ou lorsqu'il est difficile d'attribuer des numéros séquentiels, il est acceptable d'attribuer des numéros par blocs. Par exemple, le service de consultations externes attribuera des numéros à partir de 0001. Le service des patients hospitalisés attribuera des numéros à partir de 5001. Le code d'identification du patient est inscrit en haut de chaque feuille. Pour les contextes ou les circonstances dans lesquelles les ressources sont limitées, un formulaire de rapport de cas en version courte sera fourni si possible.

3.8 Procédures de suivi pour les patients

Les procédures de suivi (par exemple, les prélèvements en série) ne seront entreprises que lorsque les ressources le permettront, conformément aux prélèvements de niveau 2 décrit au point 3.5. Les procédures de suivi ne seront entreprises que si des mesures de sécurité biologique appropriées peuvent être maintenues. Les sites qui ne sont pas en mesure d'effectuer un suivi quotidien tel que décrit ci-dessous peuvent réduire la fréquence des procédures de suivi ou exclure le suivi si nécessaire.

Les évaluations cliniques et les prélèvements réguliers seront effectués conformément aux directives locales. Tous les patients auront des informations cliniques supplémentaires consignées dans le formulaire de déclaration de cas afin d'enregistrer les événements et les traitements subis pendant l'hospitalisation et leurs résultats. Certains des échantillons décrits ci-dessous coïncideront avec la prise en charge clinique. Leur nombre dépendra des directives de soins applicables, du médecin traitant et de la santé du patient.

Une fois que la maladie aiguë est résolue, ou une fois que les patients sont sortis de l'hôpital, les prélèvements d'échantillons cesseront jusqu'aux visites de 3 mois et de 6 mois. Tous les patients seront invités à revenir pour une visite de convalescence et un prélèvement sanguin 3 mois et 6 mois après leur recrutement.

La résolution d'une maladie aiguë est définie comme suit : L'élimination de l'agent pathogène à partir d'échantillons appropriés, le retour de la réponse inflammatoire systémique à des valeurs considérées comme "normales" et à l'une des situations suivantes: 1) le rétablissement après une défaillance d'organe(s)/besoin de soins d'organe, 2) la résolution de la ou des plaintes présentées, 3) le retour au mode de vie antérieur à la maladie OU les recommandations nationales de résolution.

3.8.1 Procédure de prélèvement d'échantillons supplémentaires pour les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Comme indiqué précédemment, ces études supplémentaires ne sont réalisées qu'après l'approbation d'un amendement soumis au CNERS de la Guinée. Jusqu'à trois échantillons supplémentaires peuvent être obtenus à des intervalles répartis sur le calendrier de dosage (idéalement, un échantillon immédiatement avant une dose) du médicament étudié. La répartition des échantillons peut être déterminée au cas par cas pour s'adapter aux soins cliniques ; à condition que les heures précises d'administration et le moment précis de la prise de sang soient enregistrés, les échantillons prélevés à tout moment seront utiles pour l'analyse selon les méthodes pharmacocinétiques de la population.

Les échantillons seront prélevés en même temps que ceux nécessaires aux soins cliniques afin de minimiser les interventions spécifiques à la recherche. Les échantillons prélevés en dehors des jours prévus peuvent être utilisés pour les tests de l'étude et doivent être enregistrés avec la date précise du prélèvement.

Pour les échantillons respiratoires des patients COVID-19, un écouvillonnage combiné nez et gorge sera réalisé sur tous les patients. Si un patient est intubé, une aspiration endotrachéale sera également réalisé. De plus, lorsque les ressources le permettent, une aspiration nasopharyngée (ANP) OU (si le ANP est impossible) un écouvillonnage du nez et de la gorge sera également réalisé. Un échantillon d'expectorations sera prélevé en cas de toux productive, et si le patient est capable d'en produire une.

Les échantillons de sites d'infection sont des échantillons de tissu ou de liquide ou des écouvillons prélevés sur des sites infectés tels qu'un oropharynx enflammé ou une conjonctive enflammée. Les volumes résiduels de tous les autres échantillons prélevés pour les soins cliniques seront conservés pendant cinq ans au maximum à des fins de recherche.

3.9 Retrait de consentement des patients

Les patients inclus dans l'étude dont la maladie est ensuite confirmée comme étant le résultat d'une infection par un agent pathogène qui n'est pas pertinent pour les objectifs de cette étude, et qui n'ont aucune preuve ou probabilité de co-infection avec un agent pathogène pertinent, seront retirés. Aucun autre suivi ne sera effectué. La possibilité pour le patient de se retirer de l'étude à tout moment, sera respectée.

4. Echantillons et analyse de laboratoire

4.1 Prélèvement d'échantillon, procédures de stockage et transport

La sélection appropriée et la collecte en temps opportun d'échantillons de haute qualité, des procédures de stockage adéquates et des tests diagnostiques complets garantiront la qualité des données.

Les protocoles hospitaliers locaux seront utilisés pour la collecte et la manipulation des échantillons. Des recommandations sur la collecte de prélèvements sur des patients atteints d'infections émergentes sont disponibles sur le site web de l'OMS.

En ce qui concerne les nouveaux agents pathogènes dont la transmissibilité et/ou la virulence sont peu connues, il faut veiller à la sécurité du personnel hospitalier et des autres patients. Il est essentiel de respecter strictement les protocoles de collecte, la biosécurité et un EPI adéquat. Les procédures de biosécurité seront conformes aux politiques et orientations locales, seront conformes à toute

réglementation nationale et/ou internationale et seront appliquées à la collecte, au stockage, au transfert et à la manipulation en laboratoire des échantillons de recherche.

Les agents pathogènes émergents ou réémergents peuvent être classés comme nécessitant une gestion de biosécurité de niveau 2, 3 ou 4 et les directives doivent être consultées conformément au protocole de l'hôpital. En outre, un agent émergent peut également être évalué comme présentant une menace pour la santé animale et peut être classé en fonction de la réglementation sur les agents pathogènes animaux spécifiés.

Tous les échantillons prélevés doivent être étiquetés conformément à la politique hospitalière locale, avec une identification appropriée (identification complète du patient) et un étiquetage de danger, et idéalement marqués "RECHERCHE COVID" avec un marqueur résistant aux solvants. Les échantillons seront traités conformément au tableau 9 "Traitement/stockage". Les tests qui ne peuvent être effectués dans le pays peuvent être exportés. Les échantillons envoyés à des laboratoires autres que ceux figurant dans le protocole et l'accord de transfert de matériel seront anonymisés à l'aide d'identifiants codés uniques afin de protéger l'identité du patient. Les directives nationales doivent être respectées pour le transport des échantillons

Les échantillons cliniques seront étiquetés avec les informations standard de l'hôpital, y compris la date, et envoyés avec les formulaires standard de demande d'analyse.

Les volumes résiduels des échantillons, disponibles après la fin de la recherche, seront conservés par le laboratoire.

4.2 Collecte de données supplémentaires – Études pharmacocinétiques /pharmacodynamiques

Lorsque les ressources locales le permettent, des informations et des échantillons supplémentaires seront recueillis pendant le traitement par des thérapies antimicrobiennes ou immunomodulatrices afin d'étudier la relation entre la dose et les concentrations plasmatiques de médicaments, de déterminer la variabilité de la pharmacocinétique chez les patients recevant ces médicaments et d'identifier les principaux facteurs pharmacocinétiques des résultats pharmacodynamiques (mesurés à l'aide de la charge pathogène, des marqueurs inflammatoires, des scores de gravité de la maladie ou de la toxicité du médicament). Ces informations seront recueillies sur le formulaire d'enregistrement de la pharmacocinétique, et comprennent à la fois les heures précises (à la minute près) d'administration des médicaments et le moment précis du prélèvement sanguin.

Les échantillons obtenus seront divisés selon les besoins pour l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de chaque traitement antimicrobien ou immunomodulateur prescrit; le volume de sang à prélever n'augmentera pas.

4.3 Traitement des échantillons

Les échantillons ne seront traités que si un conditionnement biologique autorisé et des installations de laboratoire adaptées à l'agent pathogène concerné sont disponibles.

Tableau 9 : Traitement initial des échantillons biologiques

ECHANTILLON	TRAITEMENT INITIAL	ALIQUOTS	UTILISATION FINALE
Sang (serum)	Centrifuger 1500g pendant 10 minutes.	Surnageant: Congeler à -80°C*	Serologie
		Surnageant: Congeler à -80°C*	Médiateurs circulants par tests multiplex de cytokines/chimiokines et protéomique
		Surnageant: Congeler à -80°C*	Médiateurs/protéomique autres analyses
Sang (EDTA)	Centrifuger 1500 g pendant 10 minutes, idéalement à 4°C.	Supernatant: Congeler à -80°C*	Serologie
		Surnageant: Congeler à -80°C*	Circulation des médiateurs par des tests multiplex de cytokines/analyse de chimiokines
		Surnageant: Congeler à -80°C*	Autres études (par exemple, pharmacocinétique/

			pharmacodynamique)
		Culot de cellules: Congeler à -80°C*	Génotypage à haut débit et/ou séquençage du génome à haute densité
Sang (RNA tube)	Congeler à -20°C	Si possible, congeler à -80°C* après 24 heures	Analyse des biopuces et/ou analyse de la séquence d'ARN de l'hôte et de l'ARN de l'agent pathogène
Sang dans un tube de citrate de sodium à 3,2%.	conserver à température ambiante jusqu'à 12 heures	Surnageant: Congeler à -80°C*	études de coagulation
Sang dans un tube d'oxalate de fluorure	conserver à température ambiante jusqu'à 12 heures	Surnageant: Congeler à -80°C*	glucose sanguin
LCS (Si prélevé)	Congeler à -80°C*	Aliquote, si cela est sans danger, en 3 aliquotes Congeler à -80°C*	Détection des agents pathogènes, quantification, séquençage du génome viral et isolement
			Serologie
			Médiateurs circulants par tests multiplex de cytokines/chimiokines et protéomique
Échantillons d'agents pathogènes	Ne pas traiter	Congeler à -80 °C*	Détection et quantification des agents pathogènes, séquençage et isolement du génome viral.

* congeler à -80°C si possible, ou au moins à -20°C. Si nécessaire (par exemple, les week-ends/jours fériés), conserver au réfrigérateur jusqu'au traitement.

4.4 Utilisation des échantillons stockés

L'accès aux échantillons pour des analyses supplémentaires sera régi par un comité local qui comprendra l'IP, [insérer la personne appropriée] et le CNERS. Les données anonymes liées générées au cours de ces études peuvent être partagées entre les co-investigateurs dans le pays.

Dans la mesure du possible et dans le respect des contraintes du droit international et des exigences spécifiques du CNERS de la Guinée et des autorisations de gestion administrative de l'établissement de soins, les données seront partagées de manière centralisée au sein d'une base de données principale conservée à Oxford, qui sera entièrement conforme aux processus standard de gestion des données et aux réglementations guinéennes en la matière. Cette base de données sera conservée sur des serveurs.

Les échantillons ne seront stockés que dans des dispositifs de conditionnement ayant mis en place des mesures de sécurité biologique appropriées et ayant reçu l'autorisation nécessaire pour stocker les échantillons (conformément à toute réglementation nationale relative à l'agent pathogène étudié).

4.5 Utilisation future des échantillons

Les échantillons prélevés seront utilisés pour les besoins de cette étude, comme indiqué dans le protocole et comme convenu pour une utilisation future. Le formulaire de consentement standard demandera le consentement des sujets pour le stockage des échantillons et les analyses futures. Dans le cas où une telle analyse ne peut être effectuée localement, les échantillons seront transférés au laboratoire d'un collaborateur étranger. L'autorisation sera demandée au CNERS de la Guinée pour préparer un accord de transfert de matériel et de données avant ce transfert d'échantillons biologiques. Dans le cas où des analyses approfondies ne s'inscriraient pas dans le cadre des travaux prévus, une demande de modification du protocole sera soumise au CNERS de la Guinée avant d'inclure tout travail

supplémentaire autre que ce que le CNERS de la Guinée a approuvé. Les centres collaborateurs doivent avoir mis en place des mesures de sécurité biologique appropriées et obtenu les autorisations réglementaires nécessaires pour pouvoir recevoir des échantillons.

Toute base de données détaillant des données cliniques n'identifiera les participants que par un numéro de participant. Les noms des participants ou tout autre détail d'identification ne seront PAS inclus. Les données peuvent être utilisées seules ou en combinaison avec des données provenant d'études connexes dans le cadre d'analyses secondaires. Les données sont hébergées sur REDCap, une plateforme web sécurisée pour la création et la gestion de bases de données et d'enquêtes en ligne.

5. Gestion médicale et rapports de sécurité

5.1 Prise en charge médicale

La prise en charge médicale se fera selon les normes de soins du site de traitement et ne fera pas partie de ce protocole. Les interventions de recherche comprennent uniquement la collecte d'informations et de spécimens cliniques et, par conséquent, la déclaration des événements indésirables n'est pas applicable car il n'y a pas d'intervention.

6. Gestion des données

6.1 Collecte des données

Les données cliniques et de laboratoire seront collectées tout au long de la période de maladie aiguë en fonction des ressources locales. La priorité sera toujours accordée à la collecte d'informations cliniques. Les données de recherche seront intégrées autant que possible aux informations disponibles dans les dossiers hospitaliers et réglementaires. Les données seront anonymisées sur le site et un numéro d'étude sera attribué.

6.2 Gestion des données

Lorsqu'elles seront disponibles, les données collectées seront soumises électroniquement à une base de données en ligne protégée. Des données anonymes peuvent être saisies par le personnel de l'étude afin de minimiser la charge de travail du personnel clinique sur place. Des contrôles de qualité seront intégrés dans le système de gestion des données et il y aura des contrôles de qualité des points de données critiques saisis dans les CRF afin de garantir la normalisation et la validité des données collectées. L'identité des patients sera protégée et leurs informations seront conservées en toute sécurité. Nous utiliserons des identifiants alphanumériques spéciaux pour masquer l'identité des participants à l'étude. Ils n'apparaîtront dans aucune analyse, aucun rapport ni aucune base de données.

L'utilisation des identifiants spéciaux des participants permettra à l'IP et à tout autre personnel autorisé de l'établissement de lever l'anonymat et d'identifier tout participant lorsque cela est nécessaire. Cette procédure se fera selon des protocoles qui garantiront le respect de la vie privée et la confidentialité des informations sur les participants. Les dossiers conservés ne contiendront aucune information permettant d'identifier les patients après la fin de la pandémie.

Pour le protocole de caractérisation clinique, l'accès au système de saisie des données sera protégé par un nom d'utilisateur et un mot de passe. Le nom d'utilisateur et le mot de passe seront attribués lors de la procédure de l'enregistrement des chercheurs de chaque établissement. Tous les transferts électroniques de données entre le lieu de collecte et la base de données seront protégés par un nom d'utilisateur et un mot de passe. Chaque établissement tiendra un dossier d'étude comprenant un protocole, des documents d'approbation éthique et des CRF sur papier. Une liste des participants sera utilisée dans chaque site d'étude pour faire correspondre les codes d'identification de la base de données aux patients individuels afin d'enregistrer les résultats cliniques et de fournir les points de données manquants.

La liste des participants (registre d'inclusion) sera tenue à jour en Guinée et ne sera PAS transférée dans un autre lieu. Nous établirons un registre d'inscription comprenant le nom du patient, sa date de naissance, le numéro d'identification de l'hôpital et le numéro unique de l'étude. Les données ultérieures seront identifiées par le numéro d'étude unique du patient uniquement. Le registre d'inscription et les données de l'étude seront conservés séparément.

6.3 Accès aux données et partage des données

Cette étude sera conforme aux politiques de recherche de l'ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, www.isaric.org). Un principe fondamental de ce travail est que les chercheurs cliniques qui contribuent aux efforts de recherche, souvent dans des circonstances extrêmement difficiles, doivent être pleinement reconnus pour leurs efforts et avoir la possibilité d'accéder aux données et aux échantillons. La propriété de toutes les données transférées à l'eCRF et à la base de données centralisée sera conservée par la Guinée et les chercheurs qui les ont fournies. Toute analyse de données mises en commun ne sera pas entreprise avec l'accord explicite des enquêteurs.

Les données et les résultats des analyses du laboratoire central pour les patients seront mis à la disposition des cliniciens qui s'occupent de ces patients dès que possible. Les données de recherche seront partagées avec les autorités de santé publique dans les meilleurs délais et selon les besoins.

6.4 Qualité des données

Plusieurs procédures visant à garantir la qualité des données et la standardisation des protocoles contribueront à minimiser les biais. Il s'agit notamment des procédures suivantes

- Un dictionnaire de données détaillé définira les données à collecter sur le formulaire de rapport de cas;
- Des contrôles de qualité seront intégrés dans le système de gestion des données et il y aura des contrôles de qualité des points de données critiques saisis dans les CRF pour assurer la standardisation et la validité des données collectées;

La capacité des requêtes de données à générer une réponse dépendra de la qualité des données collectées. Toutefois, étant donné que des patients différents peuvent avoir des fréquences de collecte d'échantillons différentes, nous ne considérerons pas comme manquantes celles qui ont des fréquences de collecte d'échantillons plus faibles. Lorsque des données sont effectivement manquantes pour une raison quelconque, aucune hypothèse ne sera émise.

6.4.1 Suivi

Le contrôle des données sera effectué sur un sous-ensemble de cas sélectionnés au hasard (jusqu'à 5 %), par le biais d'une discussion avec l'enquêteur du site local afin d'examiner les techniques de collecte des données. Des visites dans les établissements de soins seront effectuées dans la mesure du possible.

7. Considérations éthiques

Cette étude doit être menée lors de l'apparition d'une maladie ou de la présentation de cas de maladie présentant un intérêt pour la santé publique. Il s'agit d'une situation de recherche difficile car elle se situe entre les soins cliniques, la santé publique et la recherche clinique (réunion d'experts de l'OMS sur l'examen éthique des épidémies 2009). Normalement, les activités de recherche sont définies par tout ce qui est mené en dehors des soins cliniques habituels. Dans ces situations, il peut ne pas y avoir de directives ou de protocoles de traitement standard définitifs et il y a donc souvent peu de différence entre ce qui peut bénéficier aux patients et ce qui est très important pour l'acquisition de connaissances sur la pathogenèse de la maladie afin d'orienter le traitement et la prise en charge futurs.

La prise en charge médicale des participants à cette étude ne doit jamais être compromise par les procédures de l'étude. À tout moment, la priorité sera accordée aux échantillons nécessaires à la gestion médicale. Les prélèvements d'échantillons de recherche ne doivent jamais compromettre la quantité ou la qualité des échantillons prélevés pour la gestion médicale, ni créer un détournement important pour les équipes cliniques des soins quotidiens des patients.

7.1 Règlementation, lignes directrices et examen éthique

Cette étude sera menée dans le respect des principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki. Le cas échéant, les principes des bonnes pratiques cliniques (ICH 1996) et les autres réglementations et directives applicables seront utilisées pour guider les procédures et les considérations.

Ce protocole sera examiné et approuvé par CNERS de la Guinée. Aucun patient ne sera inclus avant que toutes les approbations n'aient été obtenues.

7.2 Consentement éclairé

Les formulaires de consentement seront fournis en français simple. Les participants analphabètes se verront lire ou expliquer le formulaire de consentement en présence d'un témoin, qui signera pour confirmer la lecture exacte du formulaire et l'accord du participant. Pour les participants qui ne

comprennent pas la langue des formulaires disponibles, une traduction verbale du document et de la discussion de consentement sera utilisée. Celle-ci peut se faire en personne avec un obstacle physique, par appel téléphonique ou par messages enregistrés. Dans le cas d'un traducteur physique, le traducteur peut agir en tant que témoin du consentement et signer le formulaire de consentement afin que les patients qui ne peuvent pas lire la langue des formulaires ne soient pas exclus de cette recherche. Notez que dans de nombreux cas, les mesures de prévention et de contrôle des infections requises signifieront qu'une fois que le formulaire aura été en contact avec le participant à signer, il sera "contaminé" et considéré comme un risque biologique. Dans ce cas, le formulaire signé et daté doit être montré par une fenêtre à un membre du personnel à l'extérieur de la salle qui en remplira une copie et le signera en tant que témoin. Tous les protocoles de prévention des infections doivent être suivis pour protéger le témoin et les traducteurs.

Dans le cas de participants adultes qui ne sont pas en mesure de donner un consentement éclairé en raison de leur état mental ou physique, les souhaits du participant peuvent être déclarés par un consultant approprié conformément à la politique du site concernant l'obtention du consentement pour les procédures médicales. Si, au cours de l'étude, le statut du participant change de telle sorte qu'il est capable de donner son consentement de manière indépendante, le consentement éclairé doit être discuté et obtenu (consentement retrouvé).

Les parents ou les tuteurs des enfants de moins de 18 ans donneront leur consentement pour leur enfant. Le personnel chargé d'obtenir le consentement tiendra compte de la capacité de l'enfant à comprendre les principes de l'étude et discutera de l'étude avec l'enfant dans un langage adapté à son âge. Le cas échéant, les enfants seront invités à donner leur consentement, qui sera consigné sur le formulaire de consentement éclairé. Le droit de se retirer à tout moment sans conséquences négatives sera respecté avec l'enfant et son parent/tuteur.

Une copie du formulaire de consentement éclairé sera remise à la personne qui donne son consentement.

7.3 Alternatives à la participation et au retrait

Les participants potentiels sont libres de refuser de participer à cette étude ou de s'en retirer à tout moment sans subir aucun désavantage implicite ou explicite. Tous les patients seront traités conformément aux pratiques habituelles, qu'ils participent ou non à l'étude.

7.4 Risques pour les participants

Inconvénients

La participation à cette étude de recherche présente un risque minimal de désagrément par les visites à domicile et la participation aux visites de suivi. Une compensation appropriée pour les frais de déplacement pour les visites de suivi et pour le temps passé au cours de ces visites sera accordée conformément aux politiques standards du sponsor.

Phlébotomie.

Les participants peuvent se faire prélever du sang plus souvent que ce qui est nécessaire pour les soins standards. La phlébotomie peut être associée à une douleur au niveau du site de prélèvement et rarement à une infection. Les volumes quotidiens de prise de sang ont été limités en fonction du poids, de sorte que les prélèvements pour la prise en charge clinique de routine et de ceux de la recherche se situent dans les limites recommandées. L'inconfort sera réduit au minimum en faisant appel à un personnel spécialisé pour les prélèvements sanguins et en combinant, si possible, les prélèvements à des fins de recherche et les prélèvements de la prise en charge clinique de routine, qui sont normalement effectués quotidiennement chez les patients hospitalisés souffrant de troubles graves.

Inconfort des prélèvements respiratoires.

Le écouvillonnages respiratoires peuvent causer un inconfort passager. L'inconfort et les risques seront réduits au minimum en faisant appel à un personnel clinique expérimenté sur chaque site, et les échantillons seront prélevés en même temps que les échantillons de prise en charge clinique de routine afin de minimiser ces risques.

Découvertes fortuites dans les tests génétiques.

Cette étude comprend des tests génétiques pour identifier les variantes génétiques de l'hôte associées à la progression ou à la gravité de la maladie. Il y a une très faible chance que ces tests puissent entraîner la découverte fortuite d'informations pertinentes pour la santé du participant. Comme les échantillons

seront analysés anonymement par lots, et généralement dans des laboratoires non cliniques utilisant des techniques de recherche, nous ne tenterons pas d'identifier et d'informer les participants des résultats des tests génétiques. Si nous devons le faire, il y aurait un risque considérable de préjudice accidentel sous la forme d'une anxiété et d'un stress inutiles.

7.5 Avantages pour les participants

L'étude peut inclure des prélèvements biologiques en plus des prélèvements requis pour la prise en charge médicale. Les résultats des tests effectués sur ces échantillons peuvent ne pas contribuer directement à l'amélioration de la santé du participant en question. Par exemple, certains tests ne peuvent pas bénéficier immédiatement au patient parce que les données devront être mises en commun avec d'autres ou parce que les tests prennent du temps. Dans la mesure du possible, les résultats des tests pouvant présenter un intérêt pour les soins aux patients seront communiqués au participant et/ou au médecin traitant.

7.6 Participation à d'autres études de recherche / Co-renrôlement

En particulier dans le cas des infections émergentes, il est probable que d'autres projets de recherche, y compris des essais cliniques, recrutent également des participants à cette étude. En fait, il est important qu'ils le fassent, et des efforts ont été faits pour que cette étude observationnelle soit compatible et complémentaire avec d'autres projets de recherche éventuels.

7.7 Confidentialité

Cette étude sera menée par le personnel clinique et les personnes impliquées dans l'étude veilleront à ce que la vie privée et la confidentialité de chaque participant à l'étude soient préservées. Les participants ne seront identifiés dans aucun rapport publié de cette étude. Tous les dossiers seront tenus confidentiels dans la mesure prévue par la législation de la Guinée. Tous les échantillons de laboratoire, les formulaires d'évaluation, les rapports, le protocole d'étude, la documentation, les données et toutes les autres informations produites seront conservés dans la plus stricte confidentialité. Aucune information concernant l'étude ou les données ne sera communiquée à un tiers non autorisé.

Les dossiers médicaux papier et électroniques peuvent être consultés pendant l'étude pour confirmer, vérifier ou compléter les informations cliniques fournies dans le formulaire de rapport de cas.

Les dossiers du site ne seront accessibles à tout moment qu'au personnel clinique et de recherche. Le consentement sera demandé pour que les chercheurs puissent accéder aux données des patients. Le personnel de recherche local aura accès aux informations personnelles, mais toutes les données seront pseudo-anonymisées avant leur transfert par l'eCRF.

Il est important que les données générées maintenant ne soient pas détruites inutilement, car elles seront d'une valeur potentielle considérable pour les générations futures confrontées à des épidémies similaires de maladies infectieuses. Les données électroniques et les copies électroniques des documents papier seront conservées pendant au moins 5 ans.

7.8 Conservation des données et des échantillons

La conservation des données du site sera confiée au médecin responsable du site. Les échantillons seront envoyés (en fonction de l'agent pathogène concerné) à un laboratoire de référence pour analyse, tel qu'approuvé par le comité d'éthique et d'examen institutionnel approprié. Tout échantillon résiduel restera sous la responsabilité du site jusqu'à ce que son utilisation puisse être décidée.

7.9 Considérations éthiques supplémentaires

Recrutement de patients gravement malades qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement.

Il s'agit d'un problème omniprésent dans la recherche sur les soins aigus et critiques et il existe un cadre juridique clair dans lequel ces patients peuvent être recrutés pour des études de recherche. Dans tous les cas, des efforts seront faits pour obtenir le consentement éclairé des patients au début de la maladie, avant que la maladie grave n'interfère avec leur capacité à prendre des décisions et pour confirmer le consentement au tout début de la guérison. Ce principe s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

La perception de la coercition en raison des responsabilités individuelles envers la société et les implications de cette recherche pour la santé publique.

Nous sommes sensibles au fait que certains patients ou leurs représentants peuvent se sentir dans une obligation morale exceptionnellement forte de participer étant donné la nature de cette recherche et la publicité large, et souvent inexacte, qui entoure les infections émergentes. C'est pourquoi nous avons essayé de faire apparaître clairement dans la fiche d'information les avantages et les limites potentiels de cette simple étude observationnelle. Dans le formulaire de consentement éclairé, nous soulignons également que la participation est entièrement volontaire et qu'il n'y a aucune pénalité d'aucune sorte en cas de refus de participer à l'étude.

Équilibre entre santé publique et recherche. Les patients atteints d'infections émergentes font souvent l'objet d'enquêtes de santé publique. Le travail proposé ici est de la recherche et sera clairement présenté comme tel. Le patient n'a pas de gain primaire à tirer de sa participation. En concevant et en décrivant cette recherche, nous indiquons clairement que, conformément aux principes directeurs des bonnes pratiques cliniques, les besoins et l'autonomie de l'individu sont primordiaux et les avantages potentiels pour la société au sens large ne priment pas.

Risques pour le personnel clinique et de recherche qui traite les participants. Le personnel qui inclue, examine et prélève des échantillons sur les patients participant à l'étude est exposé à un risque d'infection. Les soins aux participants à l'étude nécessiteront des prélèvements et une fréquence de contact accrus, qui s'ajouteront à la charge de travail clinique normalement lourde. Tout le personnel devra être formé aux mesures reconnues de contrôle des infections et avoir accès à des équipements de protection individuelle appropriés. En collaboration avec les autorités de santé publique, il y aura une communication permanente avec le personnel hospitalier afin de s'assurer que la formation appropriée est donnée, de soutenir le travail et de veiller à ce qu'il n'y ait pas de charge excessive pour le système de santé. Le cas échéant, un personnel de recherche spécialisé sera disponible pour soutenir les activités de l'étude.

7.10 Examen scientifique et par les pairs

La recherche proposée est le fruit de plusieurs années de discussions au sein d'un groupe d'experts internationaux qui se sont réunis à la suite de la pandémie de grippe de 2009 pour planifier la réponse de la recherche mondiale aux futures infections graves et émergentes : le Consortium international sur les infections respiratoires aiguës graves et émergentes (ISARIC). Le groupe de travail 3 de l'ISARIC (génomique, pathogenèse et pharmacologie) était composé de scientifiques cliniciens chevronnés des cinq continents qui travaillaient ensemble pour promouvoir et harmoniser la recherche observationnelle lors des flambées de maladies infectieuses graves.

8.1 Limites de l'étude

Nous nous attendons à certaines limitations tant pour le travail clinique que pour les composantes des sciences sociales. Toutefois, nous mettrons en place des mesures adéquates pour garantir que ces limites n'affectent pas de manière significative la qualité de la recherche, comme suit:

1. La fenêtre des prélèvements d'échantillon peut être étroite. En effet, le gouvernement et ses parties prenantes s'efforcent de mettre fin à l'épidémie. Pour y remédier, nous travaillons avec les collaborateurs et les parties prenantes pour accélérer la préparation et la planification afin de pouvoir obtenir des échantillons pendant la période où il y a des cas.
2. Intégration des soins cliniques des patients atteints de COVID-19 avec la recherche. La sélection des participants à l'étude sera basée sur les établissements gérant les cas de COVID-19. Cela signifie que la plupart de ces hôpitaux n'ont pas de personnel qui travaille déjà directement avec les participants. Afin de remédier à cette situation, un membre de l'équipe de prise en charge clinique de COVID-19 à l'hôpital sera identifié et inclus en tant que collaborateur. De cette façon, nous ne violeront pas le protocole de l'hôpital en utilisant une personne externe pour obtenir des échantillons, mais nous permettrons en même temps à l'équipe locale d'adapter le protocole afin d'obtenir les bons échantillons par protocole.

L'absence de réponse et la partialité d'un groupe particulier de travailleurs de la santé pourraient également constituer une limite dans la section des sciences sociales. Pour surmonter cela, nous préleverons des échantillons dans les hôpitaux de tous les pays en utilisant une personne de contact dans chaque hôpital. L'enquête sera administrée par voie électronique et garantira la

confidentialité et le respect de la vie privée. La personne qui fera office de point focal dans ces établissements pourra en assurer le suivi pour garantir que nous obtenons bien un retour d'information pour les enquêtes.

