

## Clinical Characterisation Protocol for COVID-19 in People living with HIV

# COVIDHIV

**Investigateur Coordonnateur : Dr Antoine Chéret**

Service de médecine interne et d'immunologie clinique du Pr Cécile Goujard, Hôpital Bicêtre

**Méthodologie :** Pr Laurence Meyer  
Département d'épidémiologie et de santé  
publique, Hôpital Bicêtre

**Equipe associée méthodologie PRO :**  
Dr Martin Duracinsky  
URC-ECO, Hôpital Hotel-Dieu

**Référents projet APHP**  
**DRCI-Siège :** Chef de projet siège : Akim Souag  
**URC Paris Saclay Sud :**  
Chef de projet URC : Fatoumata WAGGEH  
ARC : Alya MARIR

**Responsables scientifiques laboratoires :**  
Dr Avettand-Fenoel Véronique : Institut Cochin,  
Laboratoire de Virologie, hôpital Necker

Dr Delphine Desjardin : Laboratoire d'immunomonitoring,  
Faculté de Médecine Paris-Saclay

Pr Anne Marie Roque Afonso : Laboratoire de virologie,  
hôpital Paul Brousse

**Responsable du CRB PARIS-SUD :** Pr Céline  
VERSTUYFT, Hôpital Bicêtre et Bécclère

# SOMMAIRE

- I. Rationnel scientifique
- II. Caractéristiques de l'étude
- III. Déroulement
- IV. E-CRF
- V. Réglementaire

# I. RATIONNEL SCIENTIFIQUE

- ❖ Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont plus à risque de contracter le COVID-19 et/ou de faire des formes graves => Très peu de données à ce jour
- ❖ Etude COVIDHIV : Etude immuno-virologique approfondie en lien avec les caractéristiques cliniques chez les patients co-infectés COVID-19 VIH.
- ❖ Seule cette étude à ce jour ayant cette approche combinée chez les PVVIH.

## II. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

### OBJECTIF PRINCIPAL

**Décrire l'évolution de la maladie COVID-19 chez les patients infectés par le VIH-1, et plus précisément de :**

- ❖ Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie COVID-19 chez les PVVIH hospitalisés ou non.
- ❖ Corréler les caractéristiques cliniques avec les caractéristiques immunovirologiques.
- ❖ Décrire les complications majeures et déterminer les facteurs de mauvais pronostic.
- ❖ Comparer les données obtenues avec celles des travaux similaires en cours chez les non-PVVIH.
- ❖ Évaluer les effets cliniques post-infectieux à distance de la phase aiguë.

### CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

- ❖ Caractéristiques cliniques et biologiques du COVID -9 chez les PVVIH.
- ❖ Taux de complications majeures et facteurs de mauvais pronostic.
- ❖ Caractéristiques cliniques et biologiques, complications et facteurs de risque dans les études non-PVVIH vs données similaires dans la présente étude.
- ❖ Taux d'événements cliniques post-infectieux après la phase aiguë.

## OBJECTIFS SECONDAIRES

- ❖ Observer, lorsque cela est approprié et faisable, la réplication, l'excrétion et l'évolution du SRAS-Cov-2, au sein de l'hôte, et identifier les déterminants de la gravité et de la transmission en utilisant la quantification virale et le séquençage à haut débit des génomes d'agents pathogènes provenant des voies respiratoires, du sang, de l'urine, des selles, de la salive, sperme, LCR ou autres échantillons si indiqué.
- ❖ Caractériser, les réponses de l'hôte à l'infection et à la thérapie au fil du temps, y compris les réponses immunitaires innées et acquises et en particulier les réponses immunitaires spécifiques aux cellules T du SRAS-CoV-2 chez les patients (cellules T spécifiques), et le profil d'expression génique dans le sang périphérique.
- ❖ Identifier les variantes génétiques de l'hôte associées à la progression ou à la gravité de la maladie.
- ❖ Évaluer l'impact de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur les résultats cliniques de l'infection par le VIH.
- ❖ Évaluer l'impact de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur la dynamique virale du VIH, y compris le réservoir de VIH, l'activité transcriptionnelle du VIH et la virémie résiduelle.
- ❖ Évaluer l'impact du COVID-19 sur les réponses immunitaires au VIH.
- ❖ Décrire la réponse à la thérapie antirétrovirale combinée et aux nouvelles thérapies COVID 19.
- ❖ Évaluer les résultats rapportés par les patients: satisfaction des soins, qualité de vie, connaissance et compréhension des soins de la procédure.

**MÉTHODOLOGIE** : Cohorte historico-prospective de PVVIH présentant COVID-19 avec constitution d'une collection biologique.

**BENEFICES ATTENDUS** : Collectifs

### CHRONOLOGIE DE L'ÉTUDE

- ❖ Durée d'inclusion : 12 mois + Durée de participation : 6 mois.
- ❖ Durée totale de l'étude : 18 mois.

### POPULATION ÉTUDIÉE :

- ❖ 250 PVVIH avec une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 depuis le 01/01 2020 (PCR+ ou imagerie permettant de poser le diagnostic).
  - ❖ Uniquement pour les entretiens qualitatifs : 20 PVVIH sans COVID-19.
  - ❖ Nombre de centres : 37 centres en France (métropolitaine et outre-mer).
- ⇒ femmes enceintes ou allaitantes et patients avec AME peuvent aussi être inclus.

### III. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

250 PVVIH  
AVEC COVID-19

#### CRITÈRES D'INCLUSION

- Patient vivant avec le VIH (PVVIH).
- Patient avec infection confirmée par le SRAS-CoV-2 depuis le 01/01/2020 avec et sans critère d'hospitalisation.
- Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ou ayant droit ou bénéficiaire de l'AME

#### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Diagnostic confirmé d'un autre pathogène que le SRAS-CoV-2.
- Refus du participant ou du représentant approprié.
- Être sous tutelle ou mandat de tutelle pour une protection future.
- Participer à une autre étude sans le consentement du promoteur.
- Patients de moins de 18 ans.

#### PROCEDURE D'INFORMATION ET RECUEIL CONSENTEMENT

❖ Patient apte à consentir : Information et recueil du consentement patient.

❖ Patient non apte à consentir :

Inclusion en situation d'urgence (par l'investigateur si proche non présent, après consentement du proche si présent) => cf. attestation

Information et consentement de poursuite du patient (dès que possible).

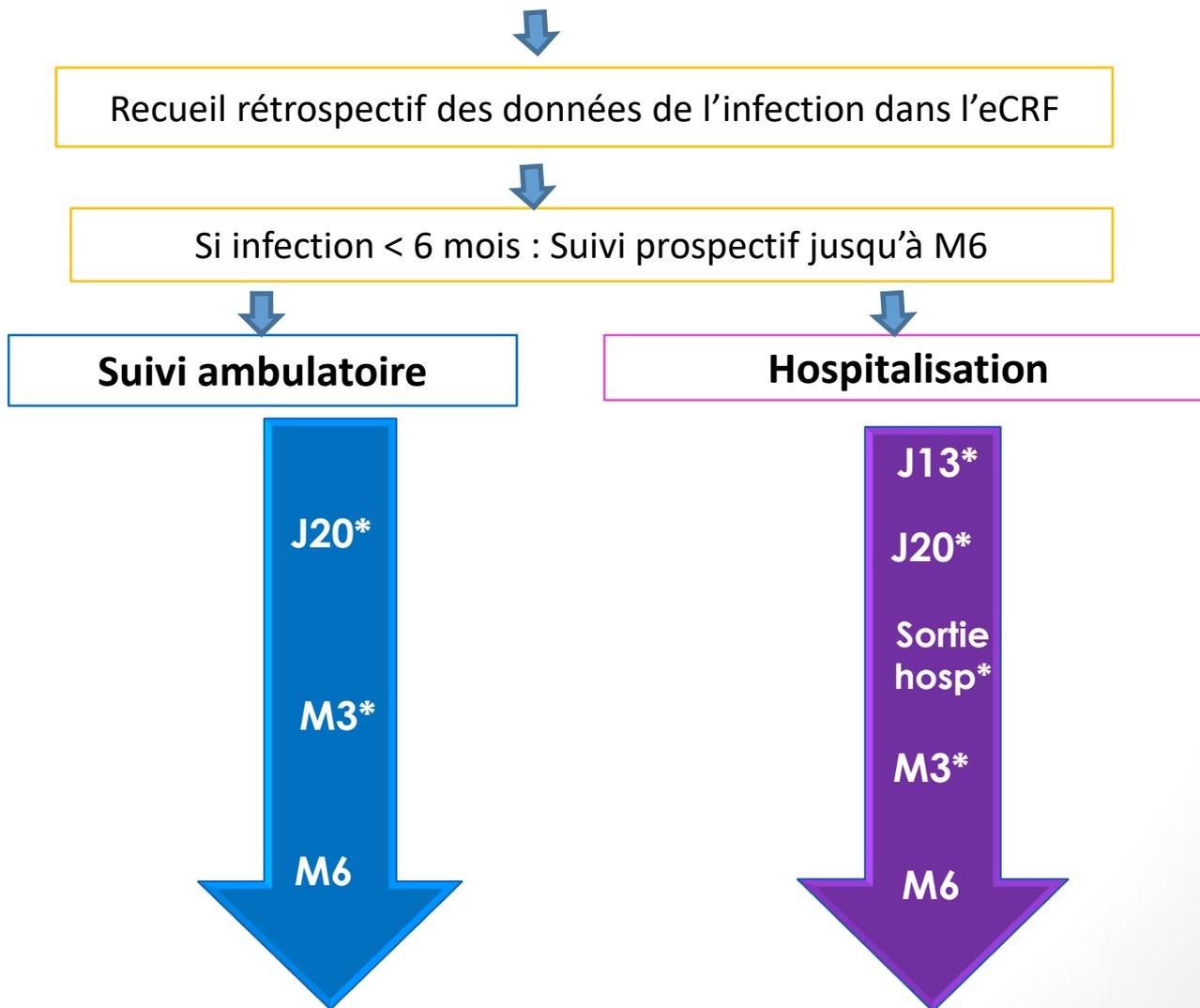
Information et consentement de poursuite du proche (dès que possible).

Si patient décédé avant l'arrivée du proche => non opposition proche

- ❖ Signature du consentement ou inclusion en situation d'urgence.
- ❖ Enregistrement sur Cleanweb.

## INCLUSION RÉTROSPECTIVE (J1) :

après les 7 jours suivants la confirmation de l'infection SRAS-CoV-2



\* Si applicable

- ❖ Signature du consentement ou inclusion en situation d'urgence.
- ❖ Enregistrement sur Cleanweb.

## **INCLUSION PROSPECTIVE (J1):**

dans les 7 jours suivant la confirmation de l'infection

**Suivi ambulatoire**

J20

M3

M6

**Hospitalisation**

J7

J13

J20

Sortie  
hosp

M3

M6

	Actes/procédures du Soin	Actes/procédures ajoutés par la recherche
Visites	D1,hospitalisation if necessary, D20 et M6	M3
Evaluation clinique	Examen -clinique, Test de grossesse urinaire, SaO2, explorations respiratoires fonctionnelles si indiqué, Gaz du sang,	
<b>Prélèvements sanguins</b>	Bilan biologique	<b>Prélèvements sanguins pour la collection biologique</b>
<b>Autres prélèvements (non sanguins)</b>	Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, urine, écouvillon conjonctif floqué, selles ou écouvillon rectal, écouvillon conjonctif floqué Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué	<b>Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, urine, écouvillon conjonctif floqué, selles ou écouvillon rectal</b>  <b>Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)</b>  <b>Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien <u>si indiqué pour le soin,</u></b>
Imagerie	Radio thorax ou CT scan thorax	
<b>Entretiens</b>		<b>Entretien (téléphone ou physique) chez 20 PVVIH avec COVID-19 et 20 PVVIH sans COVID-19</b>
<b>Auto-Questionnaires</b>		<b>Complétion d'auto-questionnaires</b>

- ➡ **Prise en charge du soin prime sur les actes de la recherche :**
- ➡ **Prélèvements et auto-questionnaires à réaliser selon état du patient**

# PRÉLÈVEMENTS SANGUINS POUR ANALYSES IMMUNO-VIROLOGIQUES

DR DELPHINE DESJARDINS - DR ANNE-MARIE ROQUE-AFONSO – DR VÉRONIQUE AVETTAND FENOEL

*Si CRB locaux en capacité de prendre en charge le Biobanking des PBMCs*

## Suivi en ambulatoire

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

J1

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

J20

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

M3

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

M6

## Patient hospitalisé

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

J1

2 X 6 ml, tubes EDTA **12 ml**

J7

2 X 6 ml, tubes EDTA **12 ml**

J13

2 X 6 ml, tubes EDTA **12 ml**

Aggrava-  
tion / réa

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

J20 ou  
sortie hosp

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

M3

10 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS **69 ml**

M6

# PRÉLÈVEMENTS SANGUINS POUR ANALYSES VIROLOGIQUES

DR ANNE-MARIE ROQUE-AFONSO

*Si CRB locaux: pas de prise en charge du Biobanking des PBMCs*

## Suivi en ambulatoire

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

J1

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

J20

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

M3

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

M6

## Patient hospitalisé

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

J1

2 X 6 ml, tubes EDTA 12 ml

J7

2 X 6 ml, tubes EDTA 12 ml

J13

2 X 6 ml, tubes EDTA 12 ml

Aggrava-  
tion / réa

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

J20 ou  
sortie  
hosp

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

M3

3 X 6 ml tubes EDTA  
1 x 6 ml tube SEC  
1 X 3 ml tube TEMPUS 27 ml

M6

# PRÉLÈVEMENTS FLUIDES BIOLOGIQUES POUR ANALYSES VIROLOGIQUES

DR ANNE-MARIE ROQUE-AFONSO

## Suivi en ambulatoire

J1

Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé, Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, Urine, Ecouvillon conjonctif floqué, Selles ou écouvillon rectal,

Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)

Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué,

J20

Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé, Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, Urine, Ecouvillon conjonctif floqué, Selles ou écouvillon rectal,

Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)

Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué,

M3

Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé, Salive aspiration endotrachéale le patient est intubé, Urine, Ecouvillon conjonctif floqué, Selles ou écouvillon rectal,

Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)

Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué,

## Patient hospitalisé

J1

Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé, Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, Urine, Ecouvillon conjonctif floqué, Selles ou écouvillon rectal,

Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)

Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué,

J20 ou  
sortie  
hosp

Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé, Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, Urine, Ecouvillon conjonctif floqué, Selles ou écouvillon rectal,

Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)

Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué,

M3

Lavage nasal, Écouvillon nasopharyngé, Salive ou aspiration endotrachéale le patient est intubé, Urine, Ecouvillon conjonctif floqué, Selles ou écouvillon rectal,

Sperme (uniquement pour 20 patients à J20 et M3)

Échantillon du site infecté sous forme de liquide céphalo-rachidien si indiqué,

13

*Biobanking réalisé par les CRB locaux*

### CENTRE INVESTIGATEUR

A chaque prélèvement effectué

1. Coller l'étiquette patient (soin) + étiquette « COVIDHIV »
2. Remplir la fiche prélèvement (correspondance identité patient et référence étude)
3. Envoyer au laboratoire local dans un sachet le(s) prélèvement(s) et 1 fiche de prélèvement

1

### CRB LOCAL

Préparation, anonymisation et conservation des prélèvements  
Envoi(s) groupé(s) au CRB Paris Sud

2

### Labo virologiques et immunologique

Envoi d'une partie de la collection biologique par le CRB Paris Sud aux laboratoires virologiques et immunologiques pour les analyses centralisées de l'étude COVIDHIV

3

### CRB Paris Sud

Stockage de la collection biologique

4

### CRB Paris Sud

Conservation d'une partie de la collection biologique pour des études ultérieures

# ANALYSES IMMUNOLOGIQUES: LABORATOIRE IMMUNOMONITORING

## DR ROGER LEGRAND - DR DELPHINE DESJARDINS, CEA

### Isolement des PBMC par Ficoll - Analyses d'immunophénotypage



EDTA



Centrifugation à 2500 rcf pendant 15 min



-135° C pour PBMC conservés dans SVF/10 % DMSO (aliquotes de 5 millions de PBMC en fonction du nombre total de PBMC disponibles)

-80° C pour PBMC congelés à sec (au moins 1 aliquote de PBMC secs congelés (3-4 millions))

### Dosage des cytokines dans le plasma



EDTA



Centrifugation à 2500 rcf pendant 15 min

→ -80° C

### Analyse transcriptome



Tempus



→ Laisser reposer 2h



-20° C

# ANALYSES VIROLOGIQUES : LABORATOIRE DE VIROLOGIE PAUL BROUSSE PR ANNE-MARIE ROQUE-AFONSO

## PCR SARS-Cov-2 et autres virus



EDTA

Centrifugation à 2500 rcf  
pendant 15 min



-80° C (4 aliquots plasma)



EDTA

Homogénéisation  
par Retournements



-80° C (4 aliquots sang total)

## Sérologie SARS-Cov-2



Sec

Centrifugation à 2500 rcf  
pendant 15 min



-80° C

# ANALYSES VIROLOGIQUES : INSTITUT COCHIN, HÔPITAL NECKER DR. VÉRONIQUE AVETTAND-FENOEL

## ARN HIV plasma, ADN HIV et ARN HIV intra cellulaire



EDTA

Cf procédure Ficoll  
à réaliser dans les 6h  
qui suivent le  
prélèvement



-80° C plasma

-80° C PBMC conservés dans le RLT

## PERCEPTION DES PATIENTS (*PATIENT-REPORTED OUTCOMES*)

### ❖ AUTO-QUESTIONNAIRES

⇒ RECUEIL A J1, J20, M30 ET M6

- Index Symptom HIV (pas à M6)
- PROQOL-HIV
- HAD
- PCL 5 (pas à M3)
- Module Covid

### ❖ ETUDE QUALITATIVE

- Entretiens semi-directifs chez 20 PVVIH COVID et 20 PVVIH non COVID)
- 7 centres
- Inclusions jusque saturation de l'information (environ 40 participants)
  - Différents profils de patients représentés: dans un premier temps inclusions consécutives puis recherche de profil de patients spécifiques (afin d'avoir une population variée de patients)
- Entretien par téléphone/appel vidéo ou en présentiel (Ile de France) dans le centre investigateur
- Durée : 30 minutes (1h maximum)

# IV. E-CRF

## ACCÈS À LA PLATFORME CLEANWEB ET AUTHENTIFICATION

- Ouvrir le navigateur internet
- Saisir l'adresse suivante :
- <https://cleanweb.aphp.fr/>

→ Cette adresse se trouve dans le mail d'attribution de vos identifiants et mot de passe.

The image shows two screenshots of the CleanWeb authentication process. The left screenshot is the initial login page, and the right screenshot is the authentication page.

**Left Screenshot (Initial Login Page):**

- Logo: ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
- Field: NOM DE L'ÉTUDE / STUDY NAME
- Button: CONNEXION
- Footer: Copyright ©2019 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés. CleanWeb

**Callout 1:** Entrez le nom de l'étude et cliquez sur connexion

**Right Screenshot (Authentication Page):**

- Logo: CleanWeb
- Section: Authentification
- Fields: Identifiant, Mot de Passe
- Button: Connexion
- Link: Avez-vous oublié vos identifiants ?
- Footer: Copyright ©2020 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés. Telemedicine Technologies S.A.S.

**Callout 2:** 1. Saisissez vos codes d'accès

**Callout 3:** 2. Cliquez sur le bouton connexion

An arrow points from the left screenshot to the right screenshot, indicating the flow of the process.

# CONNEXION À L'E-CRF: MOT DE PASSE OUBLIÉ ?

**1) Cliquer sur oubli de vos identifiants**

[Avez-vous oublié vos identifiants ?](#)

Copyright ©2018 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés.  
Telemedicine Technologies S.A.S.

**2) Récupération de votre mot de passe :**

- À partir de votre identifiant
- À partir de votre email

## Codes d'accès

### À partir de votre identifiant

Si vous avez oublié votre mot de passe, veuillez saisir votre identifiant pour le réinitialiser.

Envoyer

### À partir de votre email

Si vous avez oublié votre identifiant, veuillez saisir votre adresse email ci-dessous. Votre identifiant vous sera envoyé après la réinitialisation de votre mot de passe.

Envoyer

Pour toute autre question, veuillez contacter un administrateur.

[Retour à l'authentification](#)

Copyright ©2018 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés.

# V. REGLEMENTAIRE

## DÉFINITION DES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Les bonnes pratiques cliniques constituent un **ensemble d'exigences de qualité** dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui **doivent être respectées** alors des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Ces exigences sont à respecter lors :

- ❖ De la planification
- ❖ De la mise en œuvre
- ❖ La conduite, le suivi
- ❖ Le contrôle qualité, l'audit
- ❖ Le recueil des données
- ❖ L'analyse et l'expression des résultats

## LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

### NOTES D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (NIFC)

- **Qui informe et recueille le consentement ?**

Personnel médical inscrit à un ordre professionnel et déclaré dans le centre (FDF)

- **Quand ?**

Avant tout acte spécifique à la recherche

- **Pourquoi ?**

- Protection et respect des droits de la personne se prêtant à la recherche

- Assurer le droit d'accès aux données sources

- Assurer la qualité des données

- Consentement complété et signé en un exemplaire, des copies sont ensuite réalisées.

- ❖ L'original pour l'investigateur(à conserver avec les documents de la recherche)

- ❖ Une copie pour le participant; doit impérativement lui être remis

- ❖ Une copie pour le promoteur

=> Notification de participation dans le dossier médical

### **Le classeur investigateur doit être tenu à jour**

- Contient les documents techniques (protocole et versions amendées, CRF....)et réglementaires (avis CPP, information ANSM, courriers...)
- e-TMF envoyer à l'investigateur lors de la mise en place de l'essai et régulièrement vérifié et mis à jour par le représentant du promoteur (ARC)

### **Le CRF**

- Permet le recueil des données requises par le protocole
- Ne se substitue pas au dossier médical
- Pour COVIDHIV, il s'agit d'un e-CRF dont le remplissage est limité aux personnes habilitées et reportées sur le formulaire de délégation des fonctions (FDF)

### **Données sources**

- Définition : Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche biomédicale et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche (BPC § 1.18)4)

### **Archivage**

- Archiver les documents pendant 15 ans dans un endroit sécurisé et accessible en cas d'audit et/ou d'inspection (Art L1122-1-1 CSP)

Possibilité d'audit et/ou d'inspection au cours et après l'étude

# RESPONSABILITÉS DE L'INVESTIGATEUR

Point 4. du journal Officiel de la République Française du 30 Novembre fixant les règles des BPC



## Avant l'étude

- Justifie des moyens nécessaires et sa disponibilité pour l'étude.
- S'engage à se conformer aux BPC et à la Loi, pendant toute la durée de l'essai.



## Pendant l'étude

- Respect du protocole et des BPC.
- Recueillir **les consentements éclairés datés et signés.**
- Saisir les données sources dans l'e-CRF
- S'assurer du suivi patient.
- Répondre aux requêtes de l'ARC.



## Après l'étude

- **Corriger les e-CRF** en vue du gel de la base pour analyse statistique
- **Accepter les audits** du promoteur et les **inspections des autorités de santé.**
- **Respecter les clauses de confidentialités et de publication.**
- **Archiver pendant 15 ans.**

## RESPONSABILITÉS DU PROMOTEUR

*Point 5. du journal Officiel de la république Française du 30 Novembre fixant les règles des BPC*

- ❖ Suivre l'évolution de l'étude
- ❖ Evaluer de façon continue la sécurité des participants
- ❖ S'assurer d'un monitoring de qualité :  
Respect des droits et de la sécurité des participants  
Fiabilité et qualité des données
- ❖ Communiquer à l'investigateur toute nouvelle information disponible ayant des conséquences directes pour l'essai et s'assurer que le comité d'éthique soit informé si nécessaire par le ou les investigateurs.

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**