

## SYNTHESE DE DONNEES SUR L'EPIDEMIE DE COVID-19

**Toute la réflexion et les propositions sont en fonction du nombre de jours à partir du début des signes cliniques qui est le critère majeur de prise en charge des patients**

Les informations implémentées depuis la dernière version sont **surlignées en gris.**

Rédaction :

Marion Le Maréchal, CCA, Service de Maladies Infectieuses, CHU Grenoble-Alpes

Cellule de veille bibliographique COVID-19 - CHU Grenoble-Alpes, coordination Alexandre Bellier, AHU, Service d'évaluation médicale, CHU Grenoble-Alpes et Jessica Richoux, interne, Service de Pneumologie, CHU Grenoble-Alpes

Table des matières

<b>1. Epidémiologie</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Physiopathologie</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Clinique</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Biologie</b> .....	<b>8</b>
<b>5. Virologie</b> .....	<b>8</b>
<b>6. Bactériologie</b> .....	<b>10</b>
<b>7. Radiologie</b> .....	<b>10</b>
<b>8. Anatomopathologie</b> .....	<b>13</b>
<b>9. Prise en charge</b> .....	<b>13</b>
<b>Traitement immunomodulateur</b> .....	<b>15</b>
<b>Antiviraux</b> .....	<b>15</b>
<b>Antibiothérapie</b> .....	<b>18</b>
<b>Prévention du risque thrombo-embolique</b> .....	<b>19</b>
<b>Isolement/confinement</b> .....	<b>21</b>
<b>Autres</b> .....	<b>22</b>
<b>Gestion des patients décédés</b> .....	<b>22</b>
<b>10. Hygiène et prévention</b> .....	<b>23</b>
<b>11. Populations particulières</b> .....	<b>25</b>

### 1. Epidémiologie

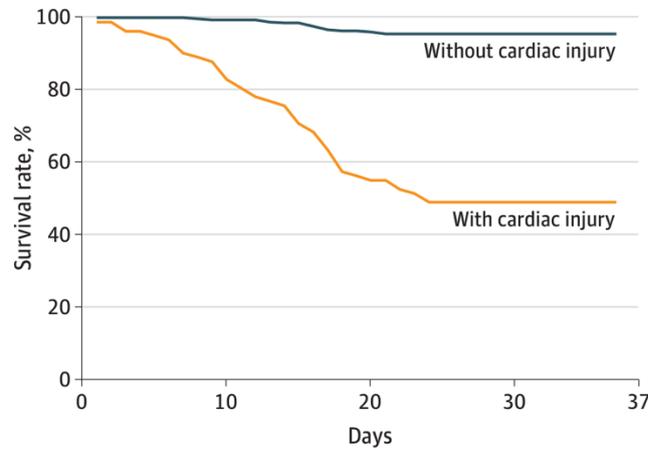
Point de Santé Publique France au 16/04/2020 : **(Santé Publique France)**

- **Nombre de passage aux urgences pour COVID-19 en une semaine : 19.037**

- Nombre de nouvelles hospitalisations de patients COVID-19 en une semaine : 19.056
- Nombre de nouvelles admissions en réanimation de patients COVID-19 en une semaine : 2.753
- Taux de positivité des prélèvements (laboratoires hospitaliers) : 21%
- Nombre de décès à l'hôpital en une semaine : 3.452
- Nombre de décès liés au COVID-19 : 16.653
  
- R0 en Corée du Sud estimé à 1.5 95%IC (1.4-1.6) (Shim et al., 2020)
  
- Proportion d'asymptomatiques : Sur les données du Princess Diamond, bateau de croisière maintenu en quarantaine avec 3711 personnes à bord, tout le monde a été testé, il y avait en tout 619 cas confirmés, 318 (51%) asymptomatiques et 301 (49%) symptomatiques (Russel, Eurosurv, 2020)
  
- Taux de mortalité
  - o En Corée du Sud estimé à 1% chez les hommes et 0.4% chez les femmes, 0.1% chez les 30-39 ans, 6% chez le plus de 80 ans (Shim et al., 2020)
  - o Sur les données du Princess Diamond, bateau de croisière maintenu en quarantaine avec 3711 personnes à bord, tout le monde a été testé, le taux de mortalité en prenant en compte les asymptomatiques était de 1.3%, 6.4% chez les 70 ans ou plus (Russel, Eurosurv, 2020)
  
- Age médian 49-59 ans (He et al., 2020; Sun et al., 2020)
- Quelques cas en dessous de 15 ans (He et al., 2020)
  
- Les comorbidités les plus fréquentes étaient (% de formes non sévères vs. Sévères) HTA (13% vs. 24%), diabète (6% vs. 16%) et maladies cardiovasculaires, BPCO (0.6% vs. 3.5%). Ces mêmes maladies semblent être des FR de formes sévères (He et al., 2020). Plus de formes sévères également chez les patients coronariens (2% vs 6%) et atcd de maladie vasculaire cérébrale (Fang et al., 2020)
- (Shi et al., 2020), synthèse de l'article de la SFC (<https://www.cardio-online.fr/Actualites/Revue-de-la-litterature/COVID-19-et-souffrance-myocardique>) Étude qui avait pour objectif d'évaluer l'impact pronostique de la souffrance myocardique en cas de COVID-19. Inclusion de 416 patients traités à l'hôpital de Wuhan SARS-CoV-2 positifs. Le taux de troponine hypersensible a été mesuré à l'admission et les patients ont été divisés en 2 groupes selon l'élévation ou non de la troponine : groupe « troponine normale » (334 patients); et groupe « souffrance myocardique » (82 patients) qui étaient significativement plus âgés et avaient plus fréquemment une douleur thoracique à l'admission. Ils présentaient également plus de comorbidités (HTA, diabète, maladie coronaire, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque, BPCO, cancer). Les anomalies biologiques étaient plus marquées (syndrome inflammatoire plus intense, fonction rénale dégradée, NT-pro-BNP augmenté) et l'atteinte pulmonaire radiologique était plus souvent bilatérale. Au cours du suivi, les patients avec une élévation de la troponine ont nécessité plus fréquemment une ventilation mécanique invasive et ont présentés plus souvent des complications de

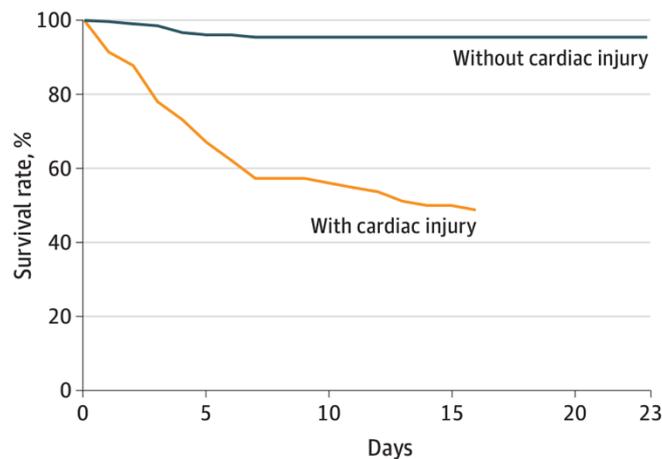
l'infection : SDRA, insuffisance rénale aigue, trouble de la coagulation, perturbation hydroélectrolytique. La mortalité était significativement plus importante dans le groupe « souffrance myocardique » (51.2% vs 4.5% ;  $p < 0.001$ , cf Figures). Le risque de mortalité était d'autant plus élevé que la valeur de troponine s'éloignait de la normale.

**A** Time from symptom onset



No. at risk	0	10	20	30	37
With cardiac injury	82	68	46	40	40
Without cardiac injury	334	329	323	320	319

**B** Time from admission



No. at risk	0	5	10	15	20	23
With cardiac injury	82	55	46	41	0	0
Without cardiac injury	334	321	319	319	319	319

L'élévation de la troponine au cours de l'infection à SARS-CoV-2 est associée à un pronostic plus sombre avec une mortalité à court terme augmentée. La souffrance myocardique qu'elle traduit est fréquente au cours de l'infection (19.7% dans cette étude, chiffre concordant avec les premières séries rapportées) et s'inscrit dans un tableau plus global de complications sévères de l'infection (SDRA, souffrance myocardique, insuffisance rénale, anomalies biologiques profondes) menant à une mortalité à court terme exacerbée. Cependant, l'absence de données d'imagerie (échographie, IRM, coronarographie) ne permet pas de conclure quant au mécanisme précis de l'atteinte myocardique au cours de la COVID-19.

- Doivent être considérés à risque de COVID grave malgré l'absence de données dans la littérature, mais compte-tenu des données connues pour les autres infections respiratoires (HCSP 23/03/2020)
  - o Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise
  - o Les malades avec cirrhose au stade B Child Pugh au moins
  - o IMC > 30kg/m2, par analogie avec la grippe, mais aussi sur le retour d'expérience d'autres centres
  - o Femmes enceintes du 3<sup>e</sup> trimestre
- Tabagisme actif : dans les formes non sévères 12% de fumeurs, contre 17% dans les formes sévères (Guan et al., 2020)
- Période incubation médiane de 5.2 jours, 95<sup>e</sup> percentile à 12.5 jours (Li et al., 2020). Jusqu'à 13 jours (Recommandations SRLF avec référence erronée ?)

## 2. Physiopathologie

- Celle de l'orage cytokinique : responsable de la dégradation en 2<sup>e</sup> semaine
- Celle du SDRA :
  - o Effet cytopathogène des pneumocytes

## 3. Clinique

Évolution :

Une première phase virale courte, une deuxième phase d'hyperactivation immune avec un effondrement de la virémie, qui s'accompagne de l'orage cytokinique et des dommages tissulaires (King's Critical care)

Dégradation entre J7 et J10 (Conférence tel, Bichat).

- Sur publication chinoise, la médiane entre début des signes cliniques et admission en réa était de 9-10 jours (710 patients, 21/02, (Yang et al., 2020)) 12 jours dans une autre publication plus récente (12/03, 813 patients, (Zhou et al., 2020)).
- La médiane entre le début des signes cliniques et la dyspnée est à J7 (Zhou et al., 2020)
- La médiane entre le début des signes cliniques et le sepsis est de 9J (Zhou et al., 2020)
- La médiane entre le début des signes cliniques et le SDRA est de 12J (Zhou et al., 2020), 9J ont été retenus dans les reco de l'HCSP du 23/03/2020.

En Lombardie 14% des COVID+ ont été admis en soins intensifs (Grasselli et al., 2020)

L'embolisation des services de réanimation est due au grand nombre de patients, mais surtout au fait que les patients restent ventilés très longtemps (1 seul patient sorti de réa à Bichat) (Bichat, conf tel)

Les patients nécessitant les soins continus/réa étaient plus âgés (moyenne 60 ans), 40% avaient des comorbidités. Les 2/3 des patients nécessitant la réa étaient en SDRA (D. Wang et al., 2020)

La mortalité va de 0.5 à 4% en fonction des séries, si hospitalisation mortalité de 5 à 15%. Si soins intensifs de 22 à 62% (Murthy et al., 2020)

Tableau clinique :

- Principalement : fièvre, asthénie, toux (60%), myalgies et dyspnée (He et al., 2020)

- Jusqu'à 60% de patients apyrétiques, 52% des formes sévères sont apyrétiques (Guan et al., 2020)
- Plus rarement : purulence des crachats, céphalées, hémoptysie, diarrhées (10% des tableaux sont digestifs, (Y. Wang et al., 2020)), peu de douleur pleurale (He et al., 2020)
- Plusieurs équipes ont décrit des tableaux neurologiques sans éléments à la PL qui précédaient de quelques jours le tableau respiratoire
- La clinique respiratoire est très spastique, peu sécrétante (Réunion tel)
- Attention, les patients peuvent être hypoxémiques sans être dyspnéiques (King's critical care)
- Deux tableaux de formes graves : les comorbidités qui décompensent d'une part et les patients obèses de l'autre (Réunion tel). Potentielle explication pour l'obésité : mauvais recrutement alvéolaire avec insuffisance respiratoire restrictive. Chez eux, l'antiviral doit être commencé rapidement.
- A noter également une agueusie et une anosmie décrites par de nombreuses équipes (la société d'ORL conseille de ne pas traiter par corticothérapie ou lavage nasal cette symptomatologie spécifique)
- Caractéristiques cliniques des formes sévères : 113 patients décédés (T. Chen et al., 2020), : 0% de décès de moins de 40 ans, 83% de décès survenait chez les plus de 60 ans. 48% des patients décédés avaient de l'HTA (vs 24%), 21% du diabète (vs. 14%), 14% une maladie cardiovasculaire (vs. 4%). Au début de la symptomatologie, 92% des patients décédés avaient de la fièvre (vs 90%), 70% de la toux (vs. 66%), 57% de la fatigue (vs 45%), 19% des myalgies (vs 24%), 62% de la dyspnée (vs 31%). Le temps médian entre J0 et 1<sup>e</sup> visite était de 4.5 jours dans le groupe des patients décédés et de 4 jours dans le groupe des patients ayant survécu, 10j pour l'admission (vs. 9 jours), la saturation à l'admission <93% était présente chez 64% des patients décédés contre 12% des patients ayant survécu. Les GB étaient en médiane de 10.2G/L chez les patients décédés contre 5 chez les patients ayant survécu, la médiane de lymphocytes était de 0.6 dans le groupe des patients décédés (vs 1G/L). Dans le groupe des patients décédés, étaient plus élevés la CRP, la ferritine, l'IL2, l'IL6, l'IL8, l'IL10 et la protéinurie.
- (Mo et al., 2020) 85 cas sévères, 46 tout venant : Plus d'hommes (65%, p 0.011), plus de diabétiques (4 vs 14%, p=0.039), pas de différence sur l'HTA, maladie cardiovasculaire (0 vs 17%, p 0.002), maladie cérébro vasculaire (0 vs 8%, p 0.039), plus de patients fébriles dans le groupe général (90% vs 74%, 0.012), mais température max plus élevée dans le groupe sévère (38.8 vs 38.3, p 0.005), sensation de dyspnée (41% vs 21%, p 0.009), plus d'anorexie (47% vs 18%, p 0.005), ASAT plus élevées (37 vs 32, p = 0.001), Albumine plus basse (36 vs 39, p = 0.001), LDH plus élevés (293 vs 241, p 0.017), CRP plus élevée (64 vs 23, p = 0.001), pas de différence sur l'IL6. Fièvre, anorexie sont les deux seuls qui restent significatifs en Multivarié
- Neurologique :
  - o Tableaux d'encéphalopathie décrits (retour d'expérience)
  - o 1 case report de méningite avec SARS CoV2 retrouvé dans le LCR (Moriguchi et al., 2020) : Au Japon, patient présente un coma à J9 d'une symptomatologie compatible avec un COVID. Glasgow 6 à l'arrivée aux urgences. Raideur de nuque, syndrome inflammatoire biologique, œdème cérébral au scanner. PL avec 12 éléments (10 lymphocytes et 2 PN). PCR SARS-CoV2 positive dans le LCR, négative au niveau nasopharyngé. Tableau clinique de crises convulsives multiples nécessitant une IOT. A

l'IRM, en FLAIR, signal hyper-intense du lobe temporal droit et de l'hippocampe avec une atrophie de l'hippocampe, évocateurs d'une inflammation du ventricule droit et d'une encéphalite du lobe temporal droit et de l'hippocampe (cf. images sous-jacente). A J15 d'évolution (écriture du case report), le patient était toujours en soins intensifs avec défaillance neurologique. Dans des travaux antérieurs sur le SARS-CoV(1), lors d'autopsie, le virus avait été mis en évidence au niveau cérébral chez tous les patients chez qui une autopsie avait été réalisée. (N. Chen et al., 2020).

Figure.1

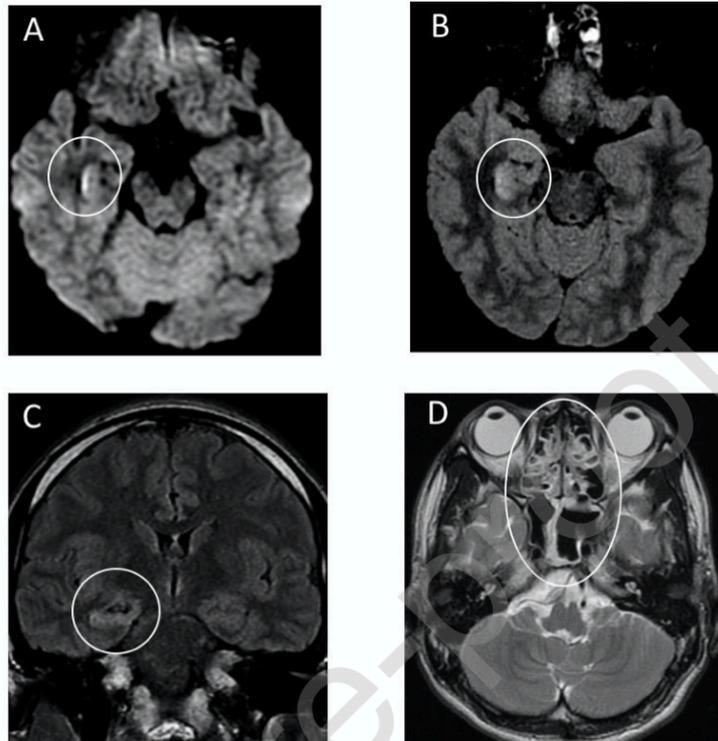


Figure 1. Brain MRI performed 20hours after admission.

A: Diffusion weighted images (DWI) showed hyperintensity along the wall of inferior horn of right lateral ventricle.

B,C: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed hyperintense signal changes in the right mesial temporal lobe and hippocampus with slight hippocampal atrophy. These findings indicated right lateral ventriculitis and encephalitis mainly on right mesial lobe and hippocampus.

D: T2-weighted image showed pan-paranasal sinusitis.

- Dermatologie :
  - Des éruptions maculo-papuleuses du visage ont été signalées
  - Engelures +/- nécrotiques des extrémités en rapport avec une vascularite cutanée



Critères d'alerte en hospitalisation (**HCSP 23/03/2020**):

- Température  $>40^{\circ}\text{C}$
- FR  $> 24/\text{min}$
- Sat $<90\%$  en AA, ou oxygénorequérance  $> 3\text{L}/\text{min}$
- PaO $2 < 70\text{mmHg}$
- PA systolique  $< 100\text{mmHg}$
- Troubles de vigilance
- Lactates artériels  $> 2 \text{ mmol}/\text{L}$
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique

Complications non respiratoires :

- Possibilité de myocardite par infiltration monocytaire (?) et tako-tsubo (**réunion tel des réa**)
- Embolies pulmonaires (**réun tel infectiologie**), thrombose coronarienne, thrombose du VD
  - 4 niveaux de risque thromboembolique (**Recommandations HIHP/GFHT**)
    - a. Risque faible : patient non hospitalisé avec IMC  $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  sans FDR surajouté.
    - b. Risque intermédiaire : IMC  $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle.
    - c. Risque élevé :
      - IMC  $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
      - IMC  $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  sans FDR surajouté

- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle d. Risque très élevé :
      - IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
    - ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle)
    - Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles
    - Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
    - Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml)
  - Facteur de risque : cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois), des antécédents personnels récents (< 2 ans) d'évènement thromboembolique. D'autres facteurs de risque peuvent être considérés (âge >70 ans, alitement prolongé, post- partum, contraception orale combinée...
- Plusieurs centres ont décrit des péricardites à la phase initiale (virale)

#### 4. Biologie

- Leucopénie, lymphopénie quasi systématique
- Thrombopénie chez 1/3 des patients (Guan et al., 2020)
- Augmentation des LDH et des CPK (He et al., 2020)
- Cytolyse hépatique (He et al., 2020), augmentation de la bilirubine (Mao et al., 2020)
- CRP souvent normale (He et al., 2020), augmente dans les formes sévères (56% de CRP >10 dans les formes non sévères vs. 81% dans les formes sévères) (Li et al., 2020). Semble être un marqueur de sévérité et pronostic
- PCT élevée (He et al., 2020)
- D-dimères augmentés chez 1/3 des patients (He et al., 2020)
- En cas de dégradation la 2<sup>e</sup> semaine, explosion des marqueurs inflammatoires (Réunion tel, Bichat)
- Très peu de syndromes d'activation macrophagique (Réunion tel, Bichat)
- Hypokaliémie fréquente constatée par Saint-Antoine (même hors tableau digestif)

#### 5. Virologie

- Virus enveloppé à ARN simple brin, de la famille des β-coronavirus, génome de 29 kpb
- Les coronavirus ont à leur surface des glycoprotéines de fusion qu'on appelle Spike qui leur donne un aspect de couronne en microscopie électronique
- Mécanisme d'attachement et de pénétration du génome viral dans la cellule (Wrapp et al., 2020) :
  - 1) La protéine S(pike) contient le RBD (Receptor Binding Domain) qui interagit et se lie avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) qui se trouve sur la membrane externe des cellules épithéliales. Clivage de la protéine S en deux sites différents par des enzymes transmembranaires (de la cellule épithéliale) (pas de données sur le timing de la séquence entre binding et clivage)
  - 2) Changement de conformation de la protéine S, ce qui permet l'exposition du peptide de fusion et l'entrée du virus dans la cellule cible

- Détection d'anticorps spécifiques du SARS-CoV 2 (IgG et IgM) chez tous les patients à J15 (Zhao, Oxford university press, 2020)
- Des anticorps neutralisants ont été mis en évidence par les Finlandais à J9 et J20 (Haveri, eurosurveillance, 2020). Mais aucune donnée sur la durée de persistance de ces anticorps neutralisants. Quel mécanisme ?
- La durée d'excrétion virale médiane serait de 19-21 jours (dit à la réunion tel, Lancet récent non lu). Après J10, même si excrétion virale persistante, particules peu contaminantes (Bruno Lina), excrétion virale a minima pendant 2-3 semaines
- Détection dans les selles à J7 de la maladie, décrit dans un case report à un moment où le patient avait des diarrhées (Hoshue, NEJM). L'ARN viral a été détecté dans le contenu digestif de 53% de 73 patients SARS-CoV2 positifs (Xiao et al., 2020). Donc il est possible qu'il y ait une infectiosité en lien avec l'excrétion dans les selles, mais celle-ci est mal caractérisée. Dans une étude allemande, le virus n'a jamais pu être isolé en culture sur 13 échantillons entre J6 et J12 (Wölfel, preprint, 2020)
- Données de contagiosité sur les cultures virales :
  - o Marseille (LaScola, preprint, 2020) : aucune virale n'était positive pour les prélèvements nasopharyngé qui avaient un Ct  $\geq$  34
  - o Parmi 9 cas, une équipe en Allemagne n'a pas retrouvé de virus en culture après J8 (Wölfel, preprint, 2020)
- Une étude chinoise s'est intéressée aux facteurs de risque d'excrétion virale prolongée parmi 113 patients symptomatiques (Xu et al., 2020). La durée médiane d'excrétion virale était de 15 jours. Cette durée était plus longue en multivariée chez les hommes ( $p=0,011$ ) et le temps depuis l'admission ( $p=0,002$ ). En analyse bivariée, on retrouvait comme facteur de risque d'excrétion virale longue les personnes âgées, l'hypertension artérielle, les patients plus sévères, la corticothérapie et la ventilation mécanique. Ces variables n'étaient plus significatives après ajustement.
- Sensibilité des prélèvements à la recherche du SARS-Cov2: 93% (14/15) pour le LBA, 72% (72/104) pour l'ECBC, 63% (5/8) pour l'écouvillon nasal, 32% (126/398) pour l'écouvillon pharyngé, 29% (44/153) pour les selles, 1% (3/307) pour le sang. 0 urines/72 positive (D. Wang et al., 2020). Une étude allemande n'a pas retrouvé de SARS-CoV 2 dans les 27 prélèvements d'urine et les 31 sérums de patients positifs sur prélèvements respiratoires (Wölfel, preprint, 2020)
- Attention il existe des discordances entre prélèvement naso-pharyngé et profond. En cas de forte suspicion clinique ou anamnestique et PCR nasopharyngée négative, réaliser des prélèvements multi-sites (Bichat, réunion tel). Jusqu'à 30% de discordance entre PCR nasopharyngé et aspi trach sur une série Lilloise.
- Faire la PCR grippe est intéressant, car co infection fréquente (King's critical care)

#### Priorisation des tests diagnostiques (HCSP du 23/03/2020)

- Patients prioritaires :
  - o Gravité du tableau clinique (SDRA, pnp hypoxémiant, suivi de l'excrétion virale)
  - o Personnel de santé avec symptômes évocateurs
  - o Patient hospitalisé pour une autre cause et devenant symptomatique

- Donneur d'organes, tissus ou de cellules souches hématopoïétiques
- Exploration d'un foyer de cas possibles, se limiter à 3 tests par unité (2 en pratique au CHUGA)
- Femmes enceintes symptomatiques au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre
- Personnes à risque de forme grave, tant que la situation locale le permet (non fait sur Grenoble)
- Non prioritaires :
  - Exploration des cas possibles en EHPAD une fois que le diagnostic a été porté chez 3 résidents (2 en pratique sur Grenoble)
  - Existence de symptômes évocateurs de COVID chez une personne vivant en contact rapproché avec une personne à risque grave de COVID
  - Pneumopathie chez les personnes de plus de 50 ans sans critères de gravité ou autre comorbidité
- Dans un article Islandais du NEJM (Gudbjartsson et al., 2020), deux stratégies de dépistages ont été comparées : une première sur une population présentant une symptomatologie évocatrice du COVID ou un retour de voyage en zone d'endémie retrouvait 1221 positifs sur 9199 testés (soit 13%). Une deuxième stratégie de dépistage chez des patients asymptomatiques retrouvait 87/10797 patients positifs (0,8%)
- Chez 6 femmes enceinte COVID avec des signes cliniques peu graves en fin de grossesse. Elles ont toute eu une césarienne. Tous les enfants allaitent bien en post-partum. Toutes les PCR (gorge et sang) des enfants étaient négatives. Ils avaient tous des Ac sériques. 5 enfants avaient des IgG qui sont transmis de la mère à l'enfant à partir du 2<sup>e</sup> trimestre et augmente jusqu'à la naissance. Des IgM ont été retrouvés chez 2 enfants. Les IgM ne passent normalement pas de la mère à l'enfant (trop grosse molécule) (Zeng et al., 2020)

## 6. Bactériologie

- En cas d'infection respiratoire profonde, tenter de documenter à la recherche de co-infections (HCSP 13/03, recommandations)
- Ne pas oublier de documenter par ailleurs : hémocultures, clostridium...
- Les co-infections inaugurales retrouvées à Bichat : beaucoup de grippe et de *Mycoplasma pneumoniae*
- Peu de malades se surinfectent : quand non intubés : Staph pneumo ; quand intubés, germes de la PAVM (Réunion tel)
- 1 cas rapporté à Bichat d'infection aspergillaire
- En réanimation, les infections bactériennes sont les infections habituelles de réanimation (Réun tel des réa)

## 7. Radiologie

- 2/3 des patients avaient au moins 2 lobes atteints (He et al., 2020)
- 1/2 des patients avaient au moins les 5 lobes atteints (He et al., 2020)
- Les lésions les plus fréquentes étaient le verre dépoli ou les condensations, au milieu ou sur l'extérieur du poumon (He et al., 2020)
- Ne pas hésiter à faire le scanner chez les patients avec poumon chronique (Réunion tel)

- Malgré les recommandations de la SFR après, il semblerait sur retour d'expérience que les covid non graves aient une radio normale qui permette de faire le tri.

Les stades d'atteinte pulmonaire proposés (Pan et al., 2020):

- Stade 1 : stade précoce (J0-J4), principalement des opacités en verre dépoli, sous pleurale, des lobes inférieurs uni ou bilatéral
- Stade 2 : progressif (J5-J8) : extension de l'infection à plusieurs lobes, images en verre dépoli, apparition de condensation et de crazy-paving
- Stade pic (J9-J13) : prévalence de la consolidation pulmonaire
- « Absorption stage » : plus de J14, infection contrôlée et diminution progressive des images de condensation. Des grandes plages en verre dépoli existent encore

Communiqué de la société française de radiologie

(<http://communication.radiologie.fr/HM?b=VIE6NSMZYS->

[R6EbwdJJX05JykwXw556R3NM48GEyu0OzM1fhw3cKbaEiLveuOFcA&c=uzbd2eaBLxd2f2Jog1emyw](http://communication.radiologie.fr/HM?b=VIE6NSMZYS-R6EbwdJJX05JykwXw556R3NM48GEyu0OzM1fhw3cKbaEiLveuOFcA&c=uzbd2eaBLxd2f2Jog1emyw))

**Quelles sont les indications d'imagerie et quel type d'examen réaliser ?**

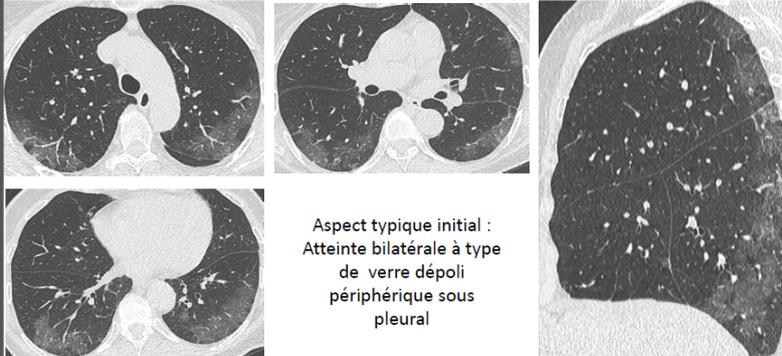
1. Il n'y a pas de place pour la radiographie thoracique, si une imagerie est indiquée, il faut réaliser un scanner.
2. Chez des patients sans gravité clinique ni co-morbidités, pour lesquels il existe une hésitation diagnostique entre pneumopathie bactérienne ou bien atteinte Covid-19, les arguments cliniques (foyer auscultatoire, douleur thoracique) et biologiques (hyperleucocytose) doivent prévaloir, et une PCR peut être indiquée en cas de fièvre résistant à l'antibiothérapie, plutôt que la prescription d'une imagerie.
3. Il n'y a actuellement pas d'indication à réaliser un scanner thoracique à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans comorbidités.
4. **La réalisation d'un scanner thoracique sans injection en coupes fines est actuellement indiquée chez les patients ayant un diagnostic suspecté ou confirmé et des signes de gravité clinique (dyspnée, désaturation...) initiaux ou secondaires relevant d'une prise en charge hospitalière.** Elle peut également se concevoir chez **des patients suspects avec co morbidités**, en attente des résultats de PCR, ou bien en première ligne si les délais et disponibilités de PCR deviennent limitants, ce qui semble se profiler.
5. Chez les patients Covid-19 positifs en soins intensifs et réanimation, présentant une aggravation, l'examen tomodensitométrique doit rechercher une aggravation des lésions avec évolution vers un tableau de SDRA, mais également un pneumothorax sous ventilation ou bien une complication thrombo-embolique et doit donc être réalisé avec injection.

**Quels sont les aspects tomodensitométriques rencontrés ?**

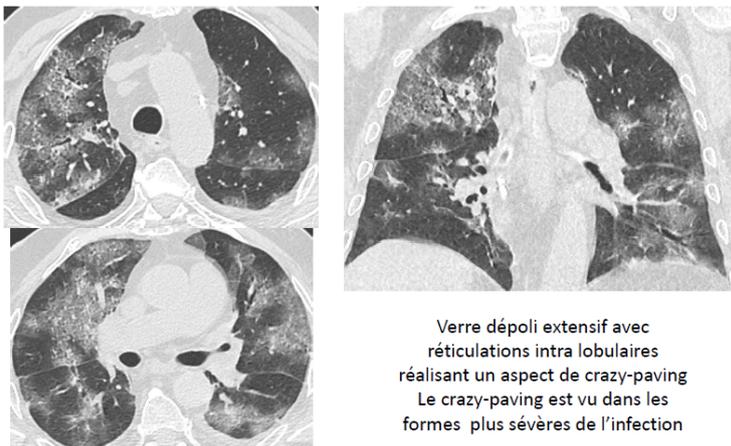
Il s'agit essentiellement de plages de verre dépoli non systématisées à prédominance sous pleurale, et à un stade plus tardif de condensation alvéolaire. Il n'y a en règle générale pas d'excavation, de nodules, de masses. Les micronodules bronchiolaires, les adénopathies médiastinales et épanchements pleuraux sont rares, en sachant que des épanchements sont possibles en cas de décompensation cardiaque.

Quelques exemples d'images de COVID (fournies par le Pr FERRETTI)

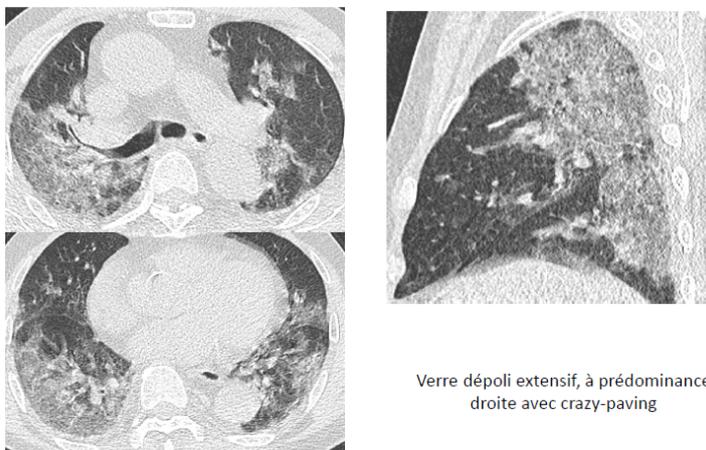
Patiente de 71 ans sans antécédent.  
 Fièvre persistante à 3 jours d'antibiothérapie par augmentin, **Saturation à 92% en air ambiant**  
 Compte-tenu de la désaturation, scanner réalisé avec les précautions requises sans attendre le résultat de la PCR, qui confirmera l'infection



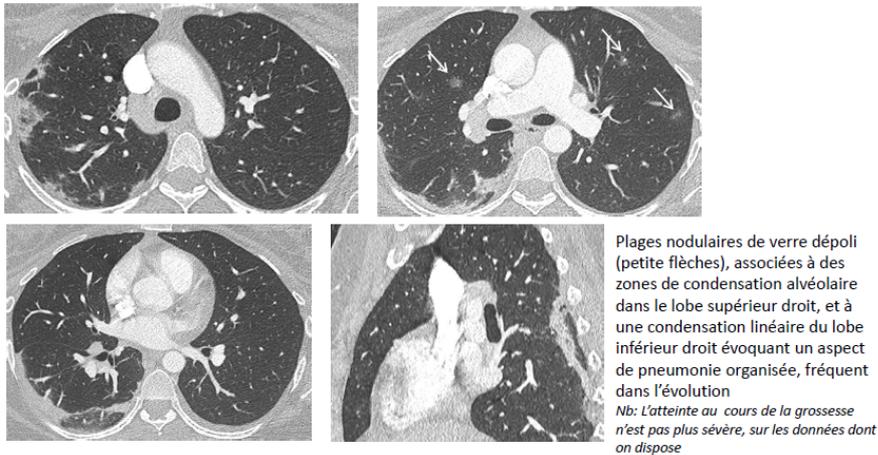
Patient de 82 ans diabétique, insuffisance rénale terminale en rapport avec une glomérulonéphrite rapidement progressive sous rituximab. Apparition de symptômes respiratoires 8 jours après un possible contagé. Consultation à J2 des symptômes, aggravation le lendemain avec admission en réanimation après réalisation d'un scanner thoracique



Patient de 60 ans hémiplégique après un traumatisme crânien, fébrile avec suspicion d'infection urinaire, sans signes respiratoires initiaux  
 Le scanner est réalisé secondairement devant des anomalies radiographiques standard, la radiographie ayant été réalisée à titre systématique compte tenu de la fièvre. Evolution rapide vers une défaillance multiviscérale



Patiente de 36 ans enceinte à 32 semaines d'aménorrhée, positive pour Covid-19, initialement gérée en ambulatoire  
 Aggravation secondaire au bout d'une semaine (J10 des symptômes), avec apparition d'une dyspnée d'effort  
 Compte-tenu de l'alitement et du contexte gravidique, l'examen est réalisé avec injection en faible dose pour écarter l'hypothèse d'une embolie pulmonaire



## 8. Anatomopathologie

Sur les quelques patients qui ont eu des autopsies : atteinte alvéolaire bilatérale avec « cellular fibromyxoid exudates and interstitial mononuclear inflammatory infiltrates dominated by lymphocytes. Multinucleated syncytial cells with atypical enlarged pneumocytes characterized by large nuclei, amphophilic granular cytoplasm, and prominent nucleoli were identified in the intraalveolar spaces, showing viral cytopathic-like changes. No obvious intranuclear or intracytoplasmic viral inclusions were identified. These pathological features show great similarities to SARS-CoV and MERS-CoV infection » (He et al., 2020)

Infiltrats lymphocytaires retrouvés dans les poumons et foie ([Réunion téléphonique infectiologie](#))

## 9. Prise en charge

### Oxygénothérapie

- Oxygénothérapie chez 75% à 82% des patients (N. Chen et al., 2020; Wu et al., 2020)
- Attention aux procédures créant des aérosols : VNI et oxygénothérapie à haut débit (Cheung et al., 2020). Les éviter et préférer l'IOT si possible

### Recommandations GAVAO2 :

- L'oxygène par lunettes nasales peut être délivré pour des débits n'excédant pas 6l/mn.
- L'oxygène nasal à haut débit humidifié doit être évité dans la mesure du possible ou à un débit inférieur à 30L/mn. Préférer si nécessaire un masque à moyenne ou haute concentration.
- A éviter si possible et préférer des aérosols-doseurs sous forme de sprays à administrer en chambre d'inhalation. En cas de nébulisation, respecter une distance de 1m entre soignant et patient.
- **Ventilation non invasive** si possible, à éviter. Pour un patient déjà dépendant de la VNI diagnostiqué pour le coronavirus, il faut poursuivre la VNI. L'usage de la VNI en aigu doit être restreint aux indications reconnues (acidose respiratoire, OAP et préoxygénation). Pour cela, il faut utiliser une ventilation sans fuite avec filtre et respecter les consignes suivantes :

- Assurer la meilleure étanchéité du masque en proposant notamment un masque buconasal
- Utiliser un filtre anti-infectieux en sortie de ventilateur sur le circuit inspiratoire
- Utiliser un filtre infectieux type HEPA après le masque :
- Pour un masque à fuites intentionnelles, passer au même **masque sans fuite, ajouter une fuite intentionnelle** (valve whisper) après un filtre anti-infectieux (HME) (cf photo).
- En dernier recours : boucher les fuites du masque du malade (ruban adhésif, patafix™, colle, silicone...) et ajouter une fuite intentionnelle après un filtre anti-infectieux. Attention de ne pas boucher la valve anti-asphyxie.
- Il convient de vérifier l'efficacité et la tolérance de la ventilation ainsi que les mesures du ventilateur avec l'utilisation de ces filtres.
- Si le ventilateur peut faire une calibration du circuit, la refaire avec ce nouveau montage
- **Effectuer le branchement comme suit** : mettre le masque, brancher le circuit, démarrer la ventilation.
- **Effectuer le débranchement comme suit** : arrêt du ventilateur puis retrait du masque
- **L'utilisation de filtres contre-indique l'usage des humidificateurs chauffants** (risque de saturation en eau des filtres les rendant inefficaces et augmentant les résistances). En cas de nécessité d'humidification il faut donc choisir des filtres combinés antibactériens et échangeurs de chaleur et d'humidité (*heat and moisture exchangers* (HME), filtres verts). A noter pour obtenir un effet d'humidification, le filtre HME doit être sur le circuit inspiratoire et expiratoire à la fois ce qui impose une vigilance accrue (voir infra)
- Les filtres antibactériens positionnés sur les branches inspiratoire et expiratoire du ventilateur sont changés **1 fois par 24h**.
- Jeter tout consommable après usage et si possible faire désinfecter le ventilateur par le prestataire entre deux malades.
- **IN/EXsufflateur (Cough Assist)**
  - Mettre un filtre antibactérien à la sortie inspiratoire de l'appareil et faire montage habituel.
  - En cas de fuite intentionnelle sur le circuit, réaliser le même montage qu'avec la fuite non intentionnelle (figure 3).
  - Essayer au maximum de maintenir l'étanchéité du masque sur le visage.
  - Essayer de demander au malade de faire la séance seul en évitant de se tenir dans un périmètre de 1m autour du patient pendant les séances.
  - Si le patient a besoin d'aide, porter une tenue protectrice stricte (gants, masque FFP2, lunettes de protection, sur-blouse).
- **Transfert en réanimation**
  - Tout patient réanimable doit être transféré dans un service de réanimation dédié si les besoins en O2 excèdent 6l/mn ou besoin d'O2 nasal haut débit (ou ventilation non invasive).

## Traitement immunomodulateur

- La corticothérapie peut être utilisée en cas de dégradation en 2<sup>e</sup> semaine sous couvert d'antiviraux (**Réunion tel, Bichat**) quand les signes inflammatoires sont très francs (fièvre en plateau à 40, LDH au plafond). Si la corticothérapie est débutée trop tôt, cela active la réplication virale

### - Protocole de Bichat

- La priorité doit aller à l'inclusion des patients dans les essais cliniques. Hors essais cliniques, les propositions de traitement sont les suivantes et doivent être toutes discutées collégalement. En fonction de l'état des stocks de médicaments immuno-modulateurs notamment des anti- interleukines, l'indication de l'anakinra ou autre anti-interleukine sera régulé par la pharmacie et le groupe d'experts autour de la PUI qui pourra être sollicité si besoin.
- **Syndrôme de relargage cytokinique**
  - Critères :  
Syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP >50 mg/l)  
associé à des besoins en oxygène  $\geq 3$  l/min pour obtenir une sat >94%  
et à une évolution >1 semaine à partir de SF1  
avec images scannographiques compatibles dans les 48h (élimination d'un diagnostic différentiel) :
- Corticostéroïdes :  
**Déxaméthasone** 20 mg/j pendant 3 jours puis 10 mg pendant 3 jours puis stop  
Ou **prednisone** 120 mg/J pendant 3 jours puis 60 mg pendant 3 jours puis stop  
Et déparasitage par **ivermectine** dose unique (1 cp par 15 kilos de poids corporel) en cas de séjour même ancien en zone tropicale.  
NB : posologie des corticoïdes à demi-dose si co-prescription avec lopinavir/ritonavir
- Inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine  
+/- **Anakinra** 100 mg/j sous cutané pendant 5 jours puis stop si besoin d'oxygène  $\geq 6$  l/min pour obtenir une sat >94% au-delà de J3 révolu des corticostéroïdes et en fonction de la disponibilité des anti-interleukines
- **SDRA (quelque soit le délai d'apparition vis-à-vis de SF1) non possiblement transférable en réanimation**  
  
**Déxaméthasone** 20 mg/j pendant 3 jours puis 10 mg pendant 3 jours puis stop  
**+/- Anakinra** (en fonction de la disponibilité) 100 mg/j sous cutané pendant 5 jours puis stop
- NB : posologie des corticoïdes à demi-dose si co-prescription avec lopinavir/ritonavir

## Antiviraux

Proposition de l'HCSP du 23/03/2020 :

- Si critère d'alerte en hospitalisation :
  - FR > 24/min
  - Sat < 90% en AA, ou oxygénorequérance > 3L/min
  - PaO<sub>2</sub> < 70mmHg
  - PA systolique < 100mmHg
  - Troubles de vigilance
  - Lactates artériels > 2 mmol/L
  - Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique

Alors proposer en premier lieu l'association lopinavir/ritonavir. A défaut, l'hydroxychloroquine

- Pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë ou avec défaillance d'organe :
  - o En l'absence de défaillance multiviscérale : traitement par remdesivir
  - o En présence d'une défaillance d'organe (hors défaillance respiratoire) : association lopinavir/ritonavir en première intention, hydroxychloroquine à défaut
- Aggravation secondaire et absence d'excrétion virale (forme inflammatoire) :
  - o Corticothérapie à discuter
  - o Pas d'indication de traitement antiviral en l'absence d'excrétion virale (PCR négative sur PCR nasopharyngée et prélèvement respiratoire profond)

### Protocole de Bichat

- Première intention : **Lopinavir-ritonavir** (Kaletra®) : 2 comprimés (200/50) matin et soir pendant 10 jours. *Les principaux effets secondaires du lopinavir/ritonavir sont des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements) et troubles hépatiques et lipidiques (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie). Cette combinaison induit une forte inhibition du cytochrome P450-3A4 avec risque d'interaction médicamenteuse majeur (<https://www.hiv-druginteractions.org/>).*
- Deuxième intention :
  - o **Hydroxychloroquine** (Plaquenil®) : 1 comprimé (200 mg) matin et soir pendant 9 jours après une dose de charge de 400 mg toutes les 12 heures sur les 24 premières heures. Les principaux effets secondaires de l'hydroxychloroquine sont les risques d'hypoglycémie profonde et l'allongement du QT. Un monitoring dextro et ECG est indispensable au cours du traitement, surtout lors d'une utilisation hors AMM.
  - o **OU Remdesivir** : actuellement difficilement disponible, à réserver aux essais cliniques et aux patients en réanimation (ATU de cohorte à venir).

### Données de la littérature :

- Remdesivir :
  - o Action in vitro et chez macaque connue sur le MERS ([de Wit et al., 2020](#))
  - o Activité in vitro sur le SARS CoV2 ([M. Wang et al., 2020](#))
  - o Les données de sécurité sont issues de données publiées sur la prise en charge d'Ebola ([Mulangu et al., 2019](#))
  - o Un papier du NEJM décrit une cohorte de 53 patients sévères traités à titre compassionnel par remdesivir ([Grein et al., 2020](#)). Pas de groupe comparatif. Une amélioration de l'oxygénation était constatée chez 68% des patients avec une mortalité de 13% des patients traités
  - o Surveiller la toxicité rénale
- Lopinavir/ritonavir (KALETRA)
  - o Difficultés d'absorption et sur-dosages. Débuté dès que O2 > 3L/min. A monitorer minimum à J3 ([Réunion tel, Bichat](#)).
  - o Attention aux nombreux effets secondaires (allongement du QT surtout avec macrolides, diarrhées, hépatotoxicité, dermatotoxicité, insuffisance rénale).

- Attention à l'interaction avec les médicaments sédatifs (MIDAZOLAM), nécessité d'adapter les posologies en débutant à demi-dose puis selon les dosages plasmatiques (HCSP, 23/03/2020)
- Efficacité sur le MERS dans des modèles de singe a été montrée avec diminution de la durée des signes cliniques et de l'extension de l'atteinte pulmonaire (Chan et al., 2015)
- Activité in vitro sur le SARS CoV2 (M. Wang et al., 2020)
- D'après l'essai thérapeutique publié le 18/03, pas d'efficacité pour le critère de jugement principal qui était l'amélioration clinique (Cao et al., 2020), cependant le traitement était mis en médiane à J13, or des données du remdesivir sur le MERS ont montré que la précocité d'instauration du traitement semblait être un élément décisif de son efficacité (de Wit et al., 2020). De plus, le lopinavir n'était pas dosé dans l'étude, comprimés pilés (efficacité ?)
- Les données de sécurité sont nombreuses, car médicament utilisé pour le VIH
- Darunavir : proposé par les italiens, sur la base d'une activité in vitro dans le MERS (en recherche de la référence). Utilisé par certains centres en rupture de lopi/rito. Yazdan dit de faire très attention, car la CE50 est très élevée sur les études in vitro (réu tel infectiologue)
- Interferon beta :
  - Efficacité sur le MERS dans des modèles de singe a été montrée avec diminution de la durée des signes cliniques et de l'extension de l'atteinte pulmonaire (Chan et al., 2015)
- Hydroxychloroquine :
  - Bonne efficacité in vitro de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. L'hydroxychloroquine avait une meilleure activité anti-SARS-CoV2 que la chloroquine (Yao et al., 2020)
  - A part celle de D. Raoult, une seule étude chez l'humain à notre connaissance, dont seul l'abstract est accessible (article complet rédigé en chinois). 30 patients randomisés en groupe hydroxychloroquine ou témoin. La durée médiane entre hospitalisation et arrêt de l'excrétion virale était de 4 jours dans le groupe hydroxychloroquine et de 2 jours dans le groupe contrôle, sans différence entre les 2 groupes (petits échantillons !). L'évolution de la température était similaire dans les deux groupes. L'amélioration radiologique semblait similaire dans les deux groupes (comparaison pas très claire) (SONG, Journal of Zhejiang University, 03/03/2020)
  - Le papier de D. Raoult de début mars montre une diminution de l'excrétion virale des patients sous chloroquine, mais sans données cliniques associées (Gautret et al., 2020). Les résultats de 6 malades n'ont pas été analysés (3 admis en réanimation, 1 décédé, 2 ont arrêté le traitement dont 1 pour effet indésirable) (HCSP 23/03/2020). A noter qu'une partie des patients de cette étude recevait une bithérapie hydroxychloroquine + azithromycine
  - Seconde étude des marseillais, publiée fin mars, total de 80 patients traités par chloroquine + azithromycine, avec suivi clinique, PCR + culture virale, durée d'hospitalisation. Pas de groupe comparatif. 81% d'évolution favorable. Pour la PCR 83% négative à J7, et 93% à J8. A J10, deux patients seulement avaient des Ct > 34 (considéré comme la valeur cut-off de contagiosité). 97.5% des cultures virales étaient négatives à J5 (Gautret et al., 2020)

- Essai clinique randomisé entre chloroquine et pas de traitement (**Chen, pre print 2020**) : 62 patients covid randomisés dans bras chloroquine ou bras contrôle. Dans le groupe chloroquine, la fièvre s'amendait plus rapidement (2.2 jour vs 3.2 jours, p=0.0008), ainsi que la toux (2 jours vs 3 jours, p-value 0.0016). 4 patients sur 62 ont présenté une forme grave, aucun dans le bras chloroquine. Comparaison des scanner à J0 et J6 avec amélioration des images à 80% dans le groupe chloroquine, contre 55% dans le groupe contrôle. Attention, preprint, non reviewé. L'évolution clinique des patients, même dans le groupe contrôle ne correspond pas aux tableaux cliniques de nos patients. Trois jours jusqu'à apyrexie semble court.
- Etude des marseillais du 11/04/2020 (**Gautret et al., 2020**), qui traitent 80 patients par hydroxychloroquine + azythromycine sans groupe contrôle. Evolution favorable de 84/86 patients. Négativation de la PCR à J7 pour 83% des malades et de 93% à J8.
- Attention aux allongements du QT (surtout en cas d'association avec l'azithromycine), à l'augmentation du risque épileptique, au risque d'hypoglycémie. Penser au monitoring ECG/48h
- Ribavirine :
  - Efficacité sur le MERS et le SARS1 (**réu tel infectiologue**)
  - Mais toxicité +++

### Antibiothérapie

- **Recommandations de la SFMU** : privilégier l'azithromycine si dyspnée au premier plan et l'amoxclav si expectoration au premier plan (pas de référence proposée dans le document)
- **Protocole d'antibiothérapie de l'Hôpital Bichat** :
  - En l'absence de pneumonie clinique : traitement symptomatique
  - En cas d'argument clinique pour une pneumonie d'allure alvéolaire sans signe de gravité : **ceftriaxone 1g x1/j IV**
  - En cas d'argument clinique pour une pneumonie d'allure atypique sans signe de gravité : **azithromycine 500 mg x1/j PO +/- oseltamivir 75mg x2/j PO** en période saisonnière
  - En cas d'argument clinique pour une pneumonie avec signe de gravité : **ceftriaxone 1g x1/j IV + azithromycine 500 mg x1/j PO +/- oseltamivir 75mg x2/j PO** en période saisonnière
  - En cas d'argument clinique pour une pneumonie (avec ou sans signe de gravité) et d'allergie à la pénicilline : **lévofloxacine 500mg x2/j à J1 puis 500mg x1/j PO ou IV +/- oseltamivir 75mg x2/j PO en période saisonnière**
  - Si PCR grippe négative : arrêt de l'oseltamivir si prescrit
    - En l'absence d'argument clinique, biologique et radiologique pour une surinfection bactérienne : arrêt de la ceftriaxone si prescrite
    - En l'absence d'argument clinique, biologique et radiologique pour une surinfection à bactérie intra- cellulaire et PCR multiplex *Chlamydophila pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* négatives et antigénurie légionelle négative : arrêt de l'azithromycine si prescrite
  - En cas de suspicion clinique, biologique ou radiologique de surinfection bactérienne : ceftriaxone 1g x1/j IV
  - En cas de signe de gravité \* d'emblée : discuter traitement antiviral spécifique et transfert en réanimation

- Les antibiotiques utilisés en première semaine sont ceux des pneumopathies communautaires (He et al., 2020). En cas de suspicion de surinfection (augmentation de la purulence des crachats), prendre en compte le spectre Staph aureus et pneumocoque
- Beaucoup de centres ne prescrivent pas d'antibiothérapie si scanner typique pneumonie virale covid (réun tel infectiologie)
- Saint Antoine a alerté sur le fait que les patients COVID étant souvent hypokaliémique (même hors tableau de diarrhées), ils arrêtaient le macrolide rapidement sur Antigénurie légionelle négative pour limiter les traitements hypokaliémisants (souvent + chloroquine ou Kaletra)

### Prévention du risque thrombo-embolique

- Prévention du risque thromboembolique par HBPM (HCSP du 23/03/2020), de nombreux évènements thrombo-emboliques ont été rapportés aux alentours de J7 (réunion téléphonique)

### Recommandations du GIHP/GFHT

- SURVEILLER L'HEMOSTASE DES PATIENTS HOSPITALISÉS AVEC COVID-19
  - Contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants: numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou TP), TCA, fibrinogène, et D-Dimères.
  - Dans les cas sévères, en cas d'aggravation clinique, de thrombopénie et/ou de diminution de la concentration de fibrinogène, contrôler aussi pour le diagnostic d'une CIVD la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine.
- PRESCRIRE UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID-19
  - Chez tous les patients hospitalisés, il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), par une héparinothérapie curative.
  - En cas de risque thrombotique intermédiaire, il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : par exemple, enoxaparine 4000 UI/24h SC ou tinzaparine 3500 UI/24h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 50 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine : enoxaparine 2000UI/24h SC pour une Clcr entre 15 et 30 ml/min ou tinzaparine 3500 UI/24h SC pour une Clcr entre 20 et 30 ml/min.
  - Chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard, il est recommandé de NE PAS surveiller l'activité anti-Xa.
  - En cas de risque thrombotique élevé, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids > 120 kg. En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h.
  - Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique standard, il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3<sup>ème</sup> injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher

un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé.

- En cas de risque thrombotique très élevé, il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Chez tous les patients obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont:
  - enoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids  $> 120 \text{ kg}$ .
  - avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 UI/kg (poids réel) /12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h ou HNF 500 UI/kg/24 h.
- Chez tous les patients sous HNF, contrôler au moins toutes les 48 heures et après chaque changement de dose l'activité anti-Xa, qui devra être maintenue si le risque de saignement est maîtrisé entre 0,3 et 0,5 UI/ml lors d'un traitement prophylactique renforcé (dose de départ 200 UI/kg/24h), et entre 0,5 et 0,7 UI/ml lors d'un traitement curatif (dose de départ 500 UI/kg/24h).
- La mise en place d'une ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle) expose d'emblée à un risque thrombotique très élevé. Il est donc proposé de prescrire une anticoagulation curative par HNF dès l'initiation de l'ECMO (indépendamment du débit d'ECMO), pour un objectif d'anti-Xa entre 0,5 et 0,7 UI/mL.
- En cas de syndrome inflammatoire ou d'hypercoagulabilité marqués (par exemple : fibrinogène  $> 8 \text{ g/L}$  ou D-dimères  $> 3 \text{ } \mu\text{g/ml}$  ou 3000 ng/ml) ou d'augmentation rapide de la concentration des D-Dimères, une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose clinique en tenant compte du risque hémorragique.
- Sous HNF, il est recommandé de surveiller au moins toutes les 48 heures la numération plaquettaire. Une diminution de celle-ci de plus de 40% entre le 4<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour de traitement impose un bilan de CIVD et la recherche d'une thrombopénie induite par l'héparine.
- En cas de défaillance multiviscérale, ou de coagulopathie de consommation avec diminution brutale de la concentration en fibrinogène, de la numération plaquettaire et du taux de facteur V, il est proposé de réévaluer la posologie de l'héparinothérapie, ces événements étant associés à une majoration du risque hémorragique.

## Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr &gt;20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr &gt;50 ml/min)</i>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoXaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*	enoXaparine 4000 UI/12h SC enoXaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoXaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire Risque élevé Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

## Plasma de patients guéris (Shen et al., 2020)

- Patients éligibles : PCR SARS-CoV2 positive, pneumonie sévère avec persistance d'une charge virale élevée malgré les antiviraux, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 300, ventilation mécanique
- Ils ont reçu du plasma de patient guéri, avec poursuite des antiviraux
- Donneurs avaient un diagnostic antérieur de COVID, mais au moment du prélèvement étaient négatifs. Ils devaient aller bien depuis au moins 10 jours., avec un titre d'Ac en ELISA > 1 :1000, et un titre d'Ac neutralisant > 40.
- Le plasma a été injecté entre 10 et 22 jours après l'admission
- Augmentation de la Ct 24h après la transfusion. Diminution du score SOFA à J12 post transfusion. Amélioration du PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> à J12. Amélioration du SIB. Amélioration des images scannographiques. 4/5 patients ont pu être sevré de la ventilation mécanique et/ou de l'ECCMO en 9j post transfusion

## Isolement/confinement

- Recommandations de la DGS du 04/04/2020 sur les critères de guérison de levée de confinement des patients COVID-19 ([https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19\\_fiche\\_medecin\\_v16032020finalise.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19_fiche_medecin_v16032020finalise.pdf))
  - o Pour la population générale : la levée du confinement peut avoir lieu à partir du 8<sup>ème</sup> jour du début des symptômes ET au moins 48 heures après la disparition de la fièvre ET au moins 48h après la disparition de la dyspnée. La disparition de la toux ne constitue pas un bon critère dans la mesure où peut persister une toux irritative au-delà de la guérison.
  - o Pour les personnes immunodéprimées : La levée du confinement peut avoir lieu à partir du 10<sup>ème</sup> jour du début des symptômes ET au moins 48h après la disparition de la fièvre ET au moins 48h après la disparition de la dyspnée, AVEC lors de la reprise des activités professionnelles, le port d'un masque chirurgical pendant 14 jours suivant la levée du confinement.
  - o Pour les personnels soignants

- Personnel de santé non à risque de développer une forme grave de Covid-19 : La levée du confinement peut avoir lieu à partir du 8<sup>ème</sup> jour du début des symptômes ET au moins 48h après la disparition de la fièvre ET au moins 48h après la disparition de la dyspnée, AVEC lors de la reprise des activités professionnelles, au contact des patients et/ou des professionnels de santé, le port d'un masque chirurgical pendant 7 jours suivant la levée du confinement.
- Personnel de santé à risque de développer une forme grave de Covid-19 : La levée du confinement peut avoir lieu à partir du 10<sup>ème</sup> jour du début des symptômes ET au moins 48h après la disparition de la fièvre ET au moins 48h après la disparition de la dyspnée, AVEC lors de la reprise des activités professionnelles, au contact des patients et/ou des professionnels de santé, le port d'un masque chirurgical pendant 7 jours (14 jours pour les patients immunodéprimés) suivant la levée du confinement.
- Personnel de santé ayant développé une forme grave de Covid-19 Le critère virologique de levée de confinement (appliqué aux formes graves sera pris en compte dans la limite des possibilités de réalisation des prélèvements et de ces tests.

#### Autres

- Monitoring ECG en raison du risque de myocardite, de SCA, et de troubles du rythme liés aux traitements spécifiques (HCSP 23/03/2020)
- Nancy propose aux patients obèses en salle de faire du décubitus ventral de façon autonome par intermittence, ou toute la nuit si possible.

#### Gestion des patients décédés

Décès « Avis du HCSP relatif à la prise en charge du corps d'un cas probable ou confirmé » du 24/03/2020)

- Le risque infectieux ne disparaît pas immédiatement avec le décès d'un patient infecté ; mais les voies de transmission sont réduites, et en particulier la voie respiratoire, qui constitue le mode principal de transmission du SARS-CoV-2
- Les précautions standard doivent être appliquées lors de la manipulation de tout corps d'une personne décédée
- Le virus est retrouvé dans les voies aériennes supérieures et potentiellement dans les voies aériennes profondes et le système digestif des personnes infectées par le SARS-CoV-2.
- L'ARN du SARS-CoV-2 a pu être détecté dans les selles (au 7<sup>e</sup> jour de la maladie). Toutefois, le risque de transmission fécale du virus SARS-CoV-2 n'a pas été documenté.
- La transmission des coronavirus des surfaces contaminées vers les mains n'a pas été prouvée. Cependant, elle ne peut être exclue, à partir de surfaces fraîchement contaminées par les sécrétions. Par ailleurs, les coronavirus survivent probablement jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. Ainsi, la transmission manuportée à partir de l'environnement ou du patient est possible.

- La manipulation d'un corps peut exposer le personnel le manipulant à des germes à transmission aérienne, comme cela a été rapporté pour *Mycobacterium tuberculosis*.
  - o (*L'aérosolisation des bactéries est très bien décrite depuis les textiles, car sur cette surface, la multiplication bactérienne est facilitée par les conditions locales (Borkow & Gabbay, 2008). Pas de donnée retrouvée sur les virus*)
- L'infection par le SARS-CoV-2 n'est pas considérée comme relevant d'une mise en bière immédiate. La notion de mise en bière immédiate signifie que celle-ci est réalisée dans les 24 heures au maximum après le décès.

Le HCSP émet :

I - les recommandations générales suivantes

- Il n'est pas recommandé de réaliser un test de diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 chez les personnes décédées.
- Le personnel en charge de la toilette, de l'habillage ou du transfert dans une housse est équipé d'une tenue de protection adaptée (lunettes, masque chirurgical, tablier anti-projection, gants à usage unique).
- Les proches peuvent voir le visage de la personne décédée dans la chambre hospitalière, mortuaire ou funéraire, tout en respectant les mesures barrière définies ci-après pour chaque lieu.
- Si un impératif rituel nécessite la présence active de personnes désignées par les proches, cela doit être limité à deux personnes au maximum, équipées comme le personnel en charge de la toilette, de l'habillage ou du transfert dans une housse, après accord de l'équipe de soins ou du personnel de la chambre mortuaire ou funéraire, selon le lieu de sa réalisation.
- Aucun acte de thanatopraxie n'est pratiqué.
- Les effets personnels de la personne décédée, s'ils ne peuvent pas être lavés à plus de 60°C pendant au moins 30 minutes ou désinfectés, sont mis dans un sac plastique fermé pendant 10 jours.

II - les recommandations particulières suivantes selon le lieu de décès sont très précises et peuvent être entièrement lues à l'adresse <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=786>  
*Si le patient est en fin de vie, mais avancé dans la maladie en nombre de jours, proposition de refaire un écouvillonnage nasopharyngé à la recherche de SARS-CoV 2. S'il était négatif, la levée de toutes les mesures de confinement serait possible.*

## 10. Hygiène et prévention

- Transmission :
  - o Directe par inhalation de gouttelettes lors de la toux ou d'éternuement par le patient. Par aérosols (transmission air) en cas d'utilisation d'aérosols
  - o Par contact avec la bouche, le nez ou les muqueuses des yeux. D'après des études faites sur le SARS, les yeux sont une porte d'entrée et doivent être protégés (*Loon, Br J Ophthalmol, 2004*)
- Masques :
  - o La manipulation du masque est un moment de risque de dissémination : se laver les mains après avoir retiré un masque, et le jeter dans une poubelle appropriée. Théoriquement, ne pas remettre un masque qui a été ôté du visage. Ne pas porter un masque plus de 8h (*Recommandations de la SF2H*)

- En cas de tension d'approvisionnement des FFP2, il est possible d'utiliser le double masquage (du patient et du soignant). Les FFP2 étant recommandés pour les manœuvres respiratoires à risque ou en cas d'aérosolisation (VNI, aérosols...). Cette pratique est déjà mise en place à l'APHP (*JC Lucet, réunion tel*)
- Masques en tissus : Un article publié en 2015 étudiait chez des soignants le survenue d'infection respiratoire entre un groupe masque chirurgical, un groupe masque en tissus et un groupe pratique standard (masques ponctuellement dans la journée), au sein de 74 unités différentes, soit 1607 soignants. Le RR d'infection avec masque en tissu était de 13.25 par rapport au masque chirurgical (IC95 1.74-100.97). Ceux du groupe pratique standard n'avaient pas de sur-risque par rapport à ceux qui portaient un masque chirurgical (*MacIntyre et al., 2015*). L'ECDC ne recommande dont l'utilisation de masques en tissus qu'en cas de rupture d'approvisionnement complet de masques à usage médical (*Recommandations de l'ECDC du 26/03/2020 « Cloth masks and mask sterilisation as options in case of shortage of surgical masks and respirators »*)
- Casaques : à l'APHP, utilisation d'une casaque unique par soignant lors du tour. Protection par un surtablier qui est changé entre chaque chambre (*JC Lucet, réunion tel*)
- Lunettes : la transmission du SARS-CoV étant goulettes, le risque de transmission en dehors des manœuvres à risques (prélèvements, IOT, aérosolisation) par voie oculaire est faible (*JC Lucet, réunion tel*)
- Stéthoscopes : idéalement 1/ chambre à désinfecter entièrement après chaque utilisation, même s'il reste dans la chambre, car pourrait être manipulé à des endroits qui ne sont pas désinfectés. Sinon, désinfection au surfanios avec temps de pose de 5 minutes (*Réu tel*)
- Durée de survie sur les surfaces : (*van Doremalen et al., 2020*)
  - SARS-CoV2 a été retrouvé jusqu'à 72h sur plastique et acier
  - Sur le cuivre, aucune particule n'a été retrouvée après 4h
  - Sur le carton, aucune particule virale retrouvée
- Une revue de l'inactivation des coronavirus par les désinfectants usuels virucides suggère que les surfaces contaminées par le SARS-CoV-2 sont facilement désinfectables par un contact de 1 minute avec une solution d'hypochlorite de sodium à 1 % ou d'éthanol à 62-71 % (*Kampf et al., 2020*)
- L'autre étude (*Ye G, Lin H, Chen L, et al, MedRxiv avril 2020*) a trouvé sensiblement les mêmes résultats de survie sur les surfaces : environ 99% de réduction de la quantité virale à la 24<sup>e</sup> heure, à partir d'un inoculum élevé. Cependant, la réduction de quantité virale n'était que de 85% sur du plastique.
  - La persistance sur la tenue, avec une réduction de plus de 99% à la 24<sup>e</sup> heure, mais aussi 2/3 de tests négatifs en culture virale dès la 3<sup>e</sup> heure.
  - La persistance de virus cultivable en culture sur les masques, avec une persistance prolongée jusqu'à 7 jours
  - L'efficacité des produits de désinfection habituels, comme les ammoniums quaternaires.
- Le coronavirus du SRAS (SARS-CoV), dilué dans des effluents liquides hospitaliers, était totalement détruit après 10 min de contact avec un ajout de chlore à 10 mg/L (0,35 à 0,40

- mg/L de chlore libre résiduel) et après 30 min. de contact avec le dioxyde de chlore à 40 mg/L (2,19 mg/L de chlore libre résiduel) (Y. Wang et al., 2020).
- L'irradiation par les UV est réputée avoir une efficacité supérieure vis à vis des virus dont le génome est constitué d'ARN simple brin, tels que les coronavirus, par rapport aux virus dont le génome est constitué d'ADN double brin, tel que les adénovirus (Thurston-Enriquez et al., 2003) ; WHO : *Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19, Technical Brief 03 March 2020*
  - Étude de la détection de SARS-CoV 2 dans l'air et sur les surfaces :
    - o (Chia, pre print, 2020) : la plus forte concentration dans l'air et les surfaces était détectée à J'-J5 de symptomatologie et était corrélée à la charge virale de la PCR naso-pharyngée. Des particules jusqu'à 1 micron étaient détectées dans l'air.
    - o Un autre travail a montré que les particules restaient sous forme d'aérosols jusqu'à 3h (van Doremalen et al., 2020)
    - o Dans une étude chinoise (Guo et al., 2020) : Dans les zones propres, aucun prélèvement SARS-CoV2 n'était retrouvé positif, les prélèvements étaient positifs pour les objets fréquemment touchés, comme souris d'ordinateur (75%), poubelles (60%), barrières de lit (43%). Les prélèvements de l'air dans la chambre des patients étaient positifs à 14/40 (35%) en soins intensifs, et 2/16 (12,5%) en service conventionnel. L'écouvillonnage de la ventilation retrouvant 8/17 (67%) positif en soins intensifs et 8% (1/12) positif en service conventionnel.

## 11. Populations particulières

- **Femmes enceinte:**
  - o (N. Chen et al., 2020) : Série rétrospective de 9 patientes au 3<sup>e</sup> trimestre. Lors de la présentation initiale, comme en population générale, 7/9 fébrile, 4/9 toux, 1/9 dyspnée, 1/9 diarrhées. CRP la plus haute à 33mg/L Les 9 patients ont eu une césarienne pour plusieurs motifs différents, dont « pneumopathie COVID » pour les 9. Aucun tableau de pneumopathie sévère ou décès. Pas de signes d'infection néonatale chez l'enfant. Evolution très différente du SARS où 50% des patientes enceinte SARS+ étaient admises en réa (Wong et al., 2004)
  - o Deux cas report de femmes enceintes ayant eu besoin de ventilation mécanique. Deux césariennes (30 et 34 SA). Pas de décès chez les mères ou les enfants (Wang, CID 2020)
  - o **Recommandations de la société française de gynécologie obstétrique :**
    - Les autres causes de fièvre pendant la grossesse doivent être éliminées.
    - Les cas possibles peuvent être définis chez la femme enceinte comme toute patiente fébrile et/ ou avec des signes respiratoires (dyspnée) ou signes de pneumonie.
    - Le test doit être réalisé pour toute femme enceinte «cas possible». Le prélèvement doit être fait en prenant soin de porter le masque FFP2.
    - PAS D'HOSPITALISATION SYSTEMATIQUE de mère avec infection confirmée ou en l'attente du résultat.
    - Critères d'hospitalisation:

- Critères d'Hospitalisation conventionnelle : PAC hypoxémiante oxygéo-requérante (Saturation en O<sub>2</sub> <98% et fréquence respiratoire >22/min en air ambiant) Ou IRA basse + comorbidités
  - Critères d'Hospitalisation en réanimation : Critères d'entrée PAC hypoxémiante oxygéo-requérante + comorbidités \* Ou PaO<sub>2</sub> ≤70mmHg
- **Post-partum (Recommandations néonatalogie)**
- a. Mère positive en post partum, asymptomatique ou pauci symptomatique : ne pas séparer la mère et l'enfant. Informer les parents de formes néonatales graves très rares d'après les séries chinoises et laisser le choix aux parents qui préféreraient une séparation. La mère porte un masque pendant toute l'hospit mais jamais l'enfant ne porte de masque. Respect des volontés d'allaitement. Les visites à l'hôpital sont limitées au père avec port de masque chirurgical dès l'entrée dans l'hôpital. Durant le sommeil, mettre le berceau à plus de 2 mètres du lit de la mère pour éviter les gouttelettes la nuit ou en incubateur fermé.
  - b. Si la maman a des critères d'hospitalisation : l'enfant est hospitalisé en chambre seule avec isolement gouttelettes et contact. Visite autorisée uniquement du père
  - c. En réa néonatal, si enfant malade avec mère/père covid : isolement en chambre seule avec isolement contact et gouttelettes, allaitement possible
- **Population pédiatrique**
- 171 cas d'enfants symptomatiques ou non : toux 49%, angine 46%, fièvre 41%, diarrhées 9%, asthénie 8% (Lu et al., 2020)
  - Dans une cohorte chinoise de 8 enfants présentant un tableau sévère de COVID, 6 garçons, 2 filles, entre 2 mois et 15 ans, 8/8 polypnée, 6/8 fièvre, 6/8 toux, 4/8 expectoration, 3/8 vomissements, 1/8 myalgies, 6/8 avaient une pneumopathie bilatérale, 2/8 unilatérale, 6/8 ont reçu une oxygénothérapie, 2/8 une ventilation mécanique, 8/8 ont reçu des antiviraux (virazole, oseltamivir, IFN), 3 encore en réa, 5 rentrés à domicile (Sun et al., 2020)
- **Patients présentant une maladie chronique sous corticoïdes, immunosuppresseurs ou biothérapie : (Getaid: groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif)**
- d. Pas de données suggérant un sur-risque de covid chez ces patients
  - e. Pas de données suggérant une augmentation de la mortalité chez les covid
  - f. Vaccinations doivent être à jour devant le risque de surinfection bactérienne
  - g. Il existe une cohorte nationale épidémiologique pour l'observation de ces patients
  - h. Pas d'arrêt du traitement de fond
  - i. Pas de traitement prophylactique
  - j. Surveillance clinique
- 2) **Personnes vivant avec le VIH : (SPILF)**
- a. Pas de données suggérant un sur-risque de covid chez ces patients

- b. Pas de données suggérant une augmentation de la mortalité chez les covid. Mais on peut supposer qu'il y a plus de risque de forme grave chez les patients avec des CD4 < 200/mm<sup>3</sup>
  - c. Pas d'arrêt du traitement de fond
  - d. Pas de traitement prophylactique
  - e. Surveillance clinique
- 3) **Les patients avec un cancer** sont plus susceptibles de faire un covid, et notamment une forme sévère (Mao et al., 2020). Le risque de prise en charge en réanimation est plus élevé que dans la population générale (39% vs 8%, p = 0,0001, (Liang et al., 2020). Surtout si chimiothérapie ou chirurgie dans les mois qui précèdent OR 5.34, p-value 0.0026). La vitesse de détérioration respiratoire était plus rapide chez les patients avec cancer (13 vs 43 jours (??)), HR 3.56 [1.65-7.69]). Pour les patients présentant cette comorbidité mais non covid, favoriser le maintien à domicile et l'isolement
- 4) **Les patients porteurs d'une hépatite B chronique** faisaient des formes plus sévères (Mao et al., 2020). Dans l'épidémie de SARS, il avait été remarqué des transmissions lors de transplantation hépatique (Mao et al., 2020)
- 5) **Les patients hypertendus** : la société européenne d'hypertension (ESH), la société européenne de cardiologie, et la société internationale d'HTA recommandent de ne pas interrompre les IEC et le ARA2 administrés en chronique pour les pathologies cardiovasculaires ou rénales dans le cadre actuel de l'épidémie de COVID-19. Bien entendu les recommandations habituelle d'interruption des IEC et des ARA2 restent valides (insuffisance rénale aiguë, déshydratation, diarrhée, hypovolémie...).
- 6) **Les patients diabétiques** (*propositions de la Société Francophone de diabétologie*) :
- a. Il n'y a pas de preuve que le COVID-19 touche davantage les sujets porteurs d'un diabète que les autres ; en revanche le risque de forme grave est augmenté par la présence d'un diabète déséquilibré ou compliqué
  - b. Le COVID-19 peut toucher à la fois les sujets ayant un diabète de type 1 ou de type 2 sans différence de risque. Le pourcentage de formes graves en fonction du type de diabète n'est pas connu.
  - c. Si le COVID-19 survient à proximité d'un sujet ayant un diabète, il faut prendre des mesures plus strictes pour réduire le risque d'infection
- 7) **Les patients d'hématologie** (*propositions de la société française d'hématologie*) :
- a. Port de masque similaire à la population générale, sauf en cas de visite à l'hôpital (port du masque recommandé) ou de patient allogreffé (masque recommandé)
  - b. Ne pas interrompre de façon prolongée une chimiothérapie ou une séquence de traitement dans des maladies curables où la notion d'intensité de dose est importante. Envisager report voire suppression d'une séquence d'entretien par anticorps anti-CD20, les cures de réinduction VCR + corticoïdes
  - c. Pour les patients sous thérapie ciblée orale (hémopathies lymphoïdes, LMC, LAL Ph+, NMP Ph-, LAM...), on ne dispose pas de données qui incitent à suspendre des

traitements qui ont par ailleurs le plus souvent une action suspensive. Pour ces patients, les téléconsultations ou consultations téléphoniques sont recommandées.

- d. De façon à limiter les venues à l'hôpital, les perfusions d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pourraient, en fonction des possibilités locales, être administrées en ville plutôt qu'en hospitalisation de jour, voire être remplacées par des immunoglobulines sous-cutanées. Ceci est également valable pour certaines chimiothérapies réalisables à domicile si les organisations sont déjà en place.
- e. Le retentissement de l'épidémie COVID-19 sur les possibilités de collecte de sang, voire les capacités de production des PSL par l'EFS va possiblement s'accompagner d'une diminution des stocks de CGR et d'une moindre disponibilité en concentrés plaquettaires. Cette considération doit être intégrée à la décision de maintien ou de report d'une chimiothérapie intensive. Elle doit aussi conduire à être encore plus vigilant (et économe) que d'accoutumée lors des prescriptions de PSL et à utiliser les facteurs de croissance hématopoïétiques quand cela est possible.

#### 8) Patients asthmatiques (*Groupe de travail Asthme et Allergies de la SPLF*)

- a. Dans l'épidémie actuelle de COVID, les asthmatiques ne semblent pas sur-représentés
- b. Tous les traitements de fond de l'asthme doivent être maintenus, notamment le traitement de fond par corticoïdes inhalés. Les corticoïdes inhalés n'exposent pas à un risque d'infection respiratoire plus sévère en général et d'infection par le SARS-CoV2 sur les données disponibles
- c. Les biothérapies commercialisées et en ATU doivent être maintenues en gardant le rythme des injections prévues.
- d. La corticothérapie orale au long cours doit comme habituellement être maintenue à la dose minimale efficace pour contrôler l'asthme et doit être poursuivie si elle est nécessaire
- e. En cas de mauvais contrôle de l'asthme, il n'y a pas de raison de différer le début d'une biothérapie si elle est indiquée
- f. En cas d'exacerbation d'asthme fébrile, même avec suspicion d'infection par COVID-19, il ne faut pas retarder l'administration des corticoïdes systématiques à la posologie habituelle. La durée de traitement habituelle de 5 jours doit être maintenue même si l'infection par COVID est confirmée
- g. L'utilisation des nébulisations peut augmenter la dissémination du virus et nécessite des précautions particulières
- h. Les bronchodilatateurs doivent être administrés en priorité par chambre d'inhalation si la situation clinique le permet

- Borkow, G., & Gabbay, J. (2008). Biocidal textiles can help fight nosocomial infections. *Medical Hypotheses*, 70(5), 990–994. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.08.025>
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., ... Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Chan, J. F.-W., Yao, Y., Yeung, M.-L., Deng, W., Bao, L., Jia, L., Li, F., Xiao, C., Gao, H., Yu, P., Cai, J.-P., Chu, H., Zhou, J., Chen, H., Qin, C., & Yuen, K.-Y. (2015). Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(12), 1904–1913. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 368(March), m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Cheung, J. C.-H., Ho, L. T., Cheng, J. V., Cham, E. Y. K., & Lam, K. N. (2020). Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *The Lancet. Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)
- de Wit, E., Feldmann, F., Cronin, J., Jordan, R., Okumura, A., Thomas, T., Scott, D., Cihlar, T., & Feldmann, H. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201922083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
- Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Dupont, H. T., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.-M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Grasselli, G., Pesenti, A., & Cecconi, M. (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast during an Emergency Response. In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Feldt, T., Green, G., Green, M. L., Lescure, F.-X., Nicastrì, E., Oda, R., Yo, K., Quiros-Roldan, E., Studemeister, A., Redinski, J., Ahmed, S., Bernetti, J., Chelliah, D., ... Flanigan, T. (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Guan, W.-J., Ni, Z.-Y., Hu, Y., Liang, W.-H., Ou, C.-Q., He, J.-X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.-L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L.-J., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R.-C., Tang, C.-L., Wang, T., Chen, P.-Y., Xiang, J., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson, D. F., Helgason, A., Jonsson, H., Magnusson, O. T., Melsted, P., Norddahl, G. L., Saemundsdottir, J., Sigurdsson, A., Sulem, P., Agustsdottir, A. B., Eiriksdottir, B., Fridriksdottir, R., Gardarsdottir, E. E., Georgsson, G., Gretarsdottir, O. S., Gudmundsson, K. R., Gunnarsdottir, T. R., Gylfason, A., Holm, H., ... Stefansson, K. (2020). Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic

- Population. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2006100.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Guo, Z.-D., Wang, Z.-Y., Zhang, S.-F., Li, X., Li, L., Li, C., Cui, Y., Fu, R.-B., Dong, Y.-Z., Chi, X.-Y., Zhang, M.-Y., Liu, K., Cao, C., Liu, B., Zhang, K., Gao, Y.-W., Lu, B., & Chen, W. (2020). Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7).  
<https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. In *Journal of Hospital Infection* (Vol. 104, Issue 3, pp. 246–251). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001316>
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet. Oncology*, 21(3), 335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- MacIntyre, C. R., Seale, H., Dung, T. C., Hien, N. T., Nga, P. T., Chughtai, A. A., Rahman, B., Dwyer, D. E., & Wang, Q. (2015). A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open*, 5(4), e006577. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006577>
- Mao, R., Liang, J., Shen, J., Ghosh, S., Zhu, L.-R., Yang, H., Wu, K.-C., & Chen, M.-H. (2020). Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30076-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30076-5)
- Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., Xiong, Y., Cheng, Z., Gao, S., Liang, K., Luo, M., Chen, T., Song, S., Ma, Z., Chen, X., Zheng, R., Cao, Q., Wang, F., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., ... Shimada, S. (2020). A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Mulangu, S., Dodd, L. E., Davey, R. T., Mbaya, O. T., Proschan, M., Mukadi, D., Manzo, M. L., Nzolo, D., Oloma, A. T., Ibanda, A., Ali, R., Coulibaly, S., Levine, A. C., Grais, R., Diaz, J., Clifford Lane, H., Muyembe-Tamfum, J. J., Sivahera, B., Camara, M., ... Nordwall, J. (2019). A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *New England Journal of Medicine*, 381(24), 2293–2303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Murthy, S., Gomersall, C. D., & Fowler, R. A. (2020). Care for Critically Ill Patients with COVID-19. In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., Zheng, D., Wang, J., Hesketh, R. L., Yang, L., & Zheng, C. (2020). Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*, 200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., Wang, F., Li, D., Yang, M., Xing, L., Wei, J., Xiao, H., Yang, Y., Qu, J., Qing, L., Chen, L., Xu, Z., Peng, L., Li, Y., ... Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*.  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Shim, E., Tariq, A., Choi, W., Lee, Y., & Chowell, G. (2020). Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.031>
- Sun, D., Li, H., Lu, X.-X., Xiao, H., Ren, J., Zhang, F.-R., & Liu, Z.-S. (2020). Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World Journal of Pediatrics : WJP*, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
- Thurston-Enriquez, J. A., Haas, C. N., Jacangelo, J., Riley, K., & Gerba, C. P. (2003). Inactivation of feline calicivirus and adenovirus type 40 by UV radiation. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(1), 577–582. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.1.577-582.2003>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research* (Vol. 30, Issue 3, pp. 269–271). Springer Nature.  
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., & Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- Wong, S. F., Chow, K. M., Leung, T. N., Ng, W. F., Ng, T. K., Shek, C. C., Ng, P. C., Lam, P. W. Y., Ho, L. C., To, W. W. K., Lai, S. T., Yan, W. W., & Tan, P. Y. H. (2004). Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(1), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.aax0902>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Xu, K., Chen, Y., Yuan, J., Yi, P., Ding, C., Wu, W., Li, Y., Ni, Q., Zou, R., Li, X., Xu, M., Zhang, Y., Zhao, H., Zhang, X., Yu, L., Su, J., Lang, G., Liu, J., Wu, X., ... Li, L. (2020). Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with

SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

Zeng, H., Xu, C., Fan, J., Tang, Y., Deng, Q., Zhang, W., & Long, X. (2020). Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)