

**Document de formation et
d'information à destination
des professionnels de santé**

Original disponible sur demande
à la mission COREB nationale

Actualisation le :
03/04/2020**

Alerte épidémique

Prise en charge des patients atteints de COVID (Coronavirus disease) -19 *

Etat des connaissances

Contributions : JM Chapplain - G Mellon (Mission COREB), S van der Werf (CNR coronavirus), B Grandbastien (SF2H), B Hoen (SPILF Emergences), D Malvy - D Nguyen (ESR Bordeaux) et infectiologues réf. ESR

AVERTISSEMENT :

Ce document n'a pas vocation à être exhaustif de l'ensemble des données publiées dans la littérature mais propose une mise à disposition synthétique des données validées à ce jour, publiées dans des revues scientifiques (ou équivalent – références groupées en dia n° 20). Il comporte quelques éléments clé pour la prise en charge des patients*

* Pour les recommandations plus détaillées de prise en charge, il est possible de télécharger les documents à destination des soignants sur : <https://www.coreb.infectiologie.com/covid-19> et <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=2>

** actualisation priorisée

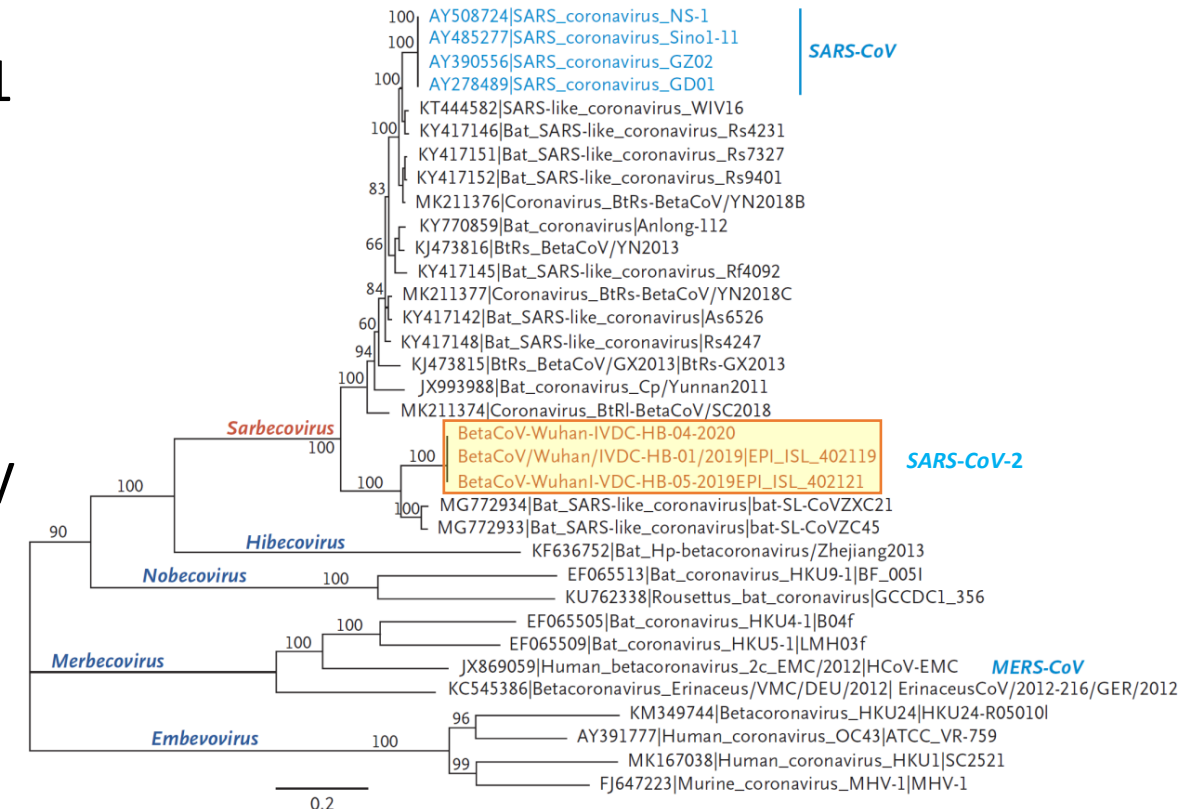
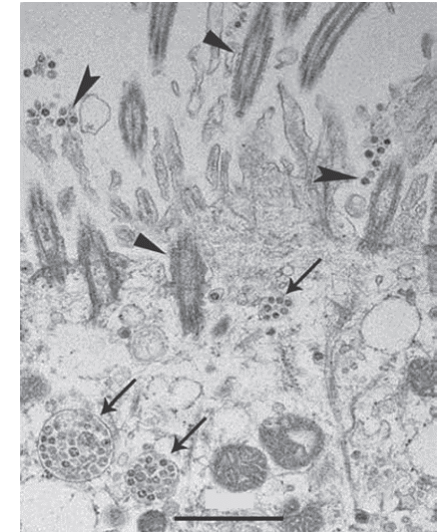
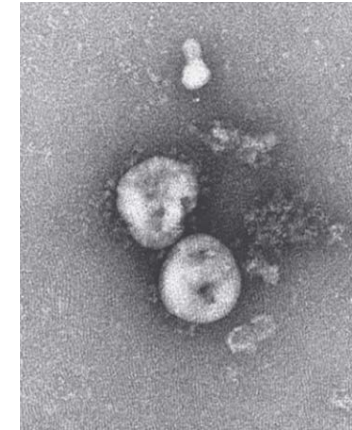
Plan

- 1. Virologie**
- 2. Epidémiologie**
- 3. Transmission**
- 4. Protection**
- 5. Présentation clinique**
- 6. Imagerie**
- 7. Comorbidités**
- 8. Prélèvements**
- 9. Examens biologiques**
- 10. Traitements**

1. Virologie

- Virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Coronaviridae*, genre betacoronavirus
- Chez l'homme: six espèces de coronavirus connues
 - hCoV saisonniers: 229E, OC43, NL63, HKU1
 - CoV émergents à pathogénicité accrue
 - o SARS-CoV : létalité de 10%
 - o MERS-CoV : létalité de 37%
- Le SARS-CoV-2 partage
 - 80% d'identité génétique avec le SARS-CoV
 - 96% d'identité avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)

SARS-CoV-2



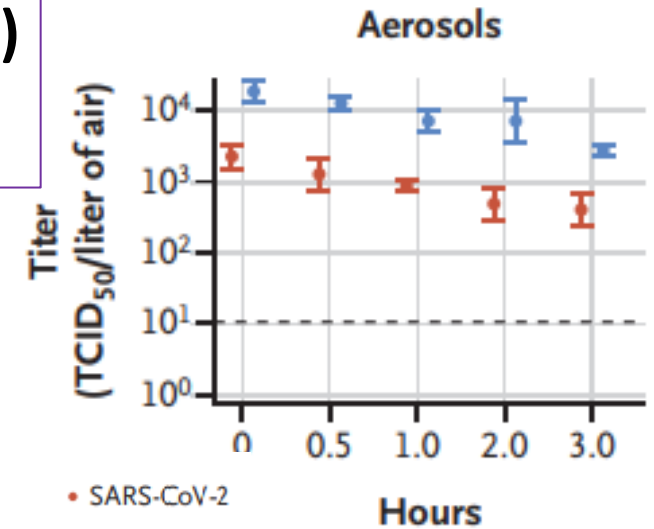
1. Virologie

Viabilité (h) SARS-CoV-2 en condition expérimentale (nébulisateur)

L'expérimentation ne tient pas compte de facteurs physiologiques;
gouttelettes: soumises à l'attraction terrestre

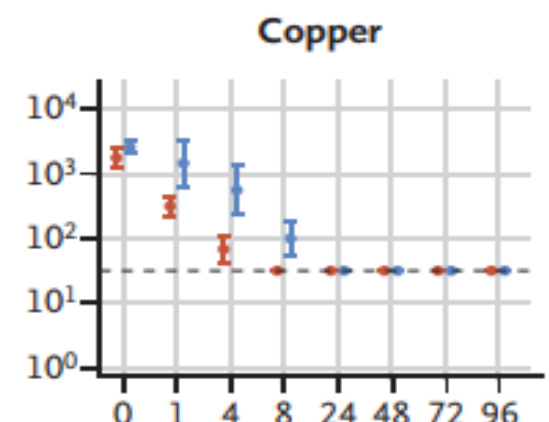
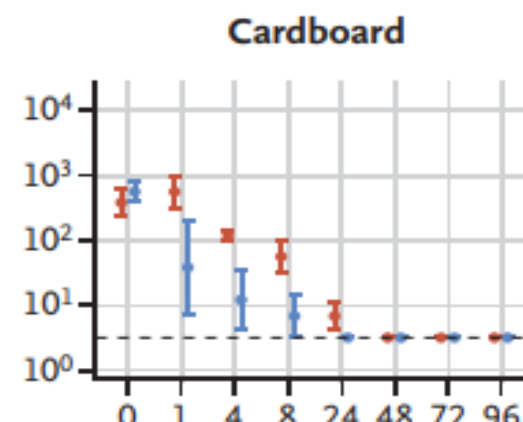
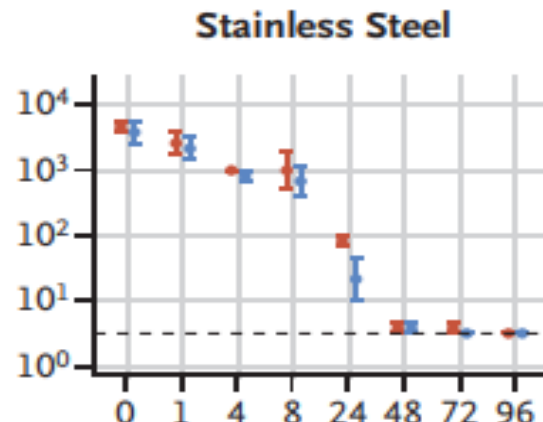
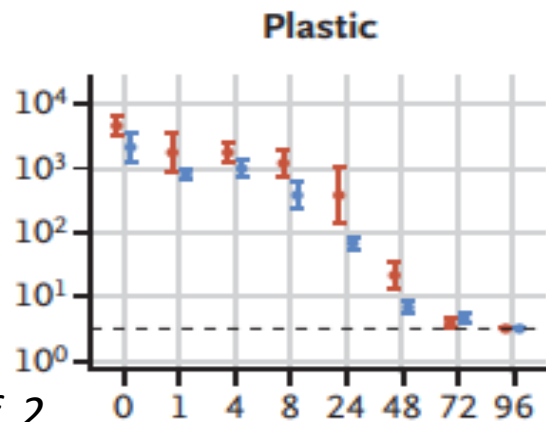
- **Aérosol**

- o Viable dans les aérosols pendant au moins 3 h
- o Demi-vie: 1,1 $_{IC95\%}[0,64-2,64]$



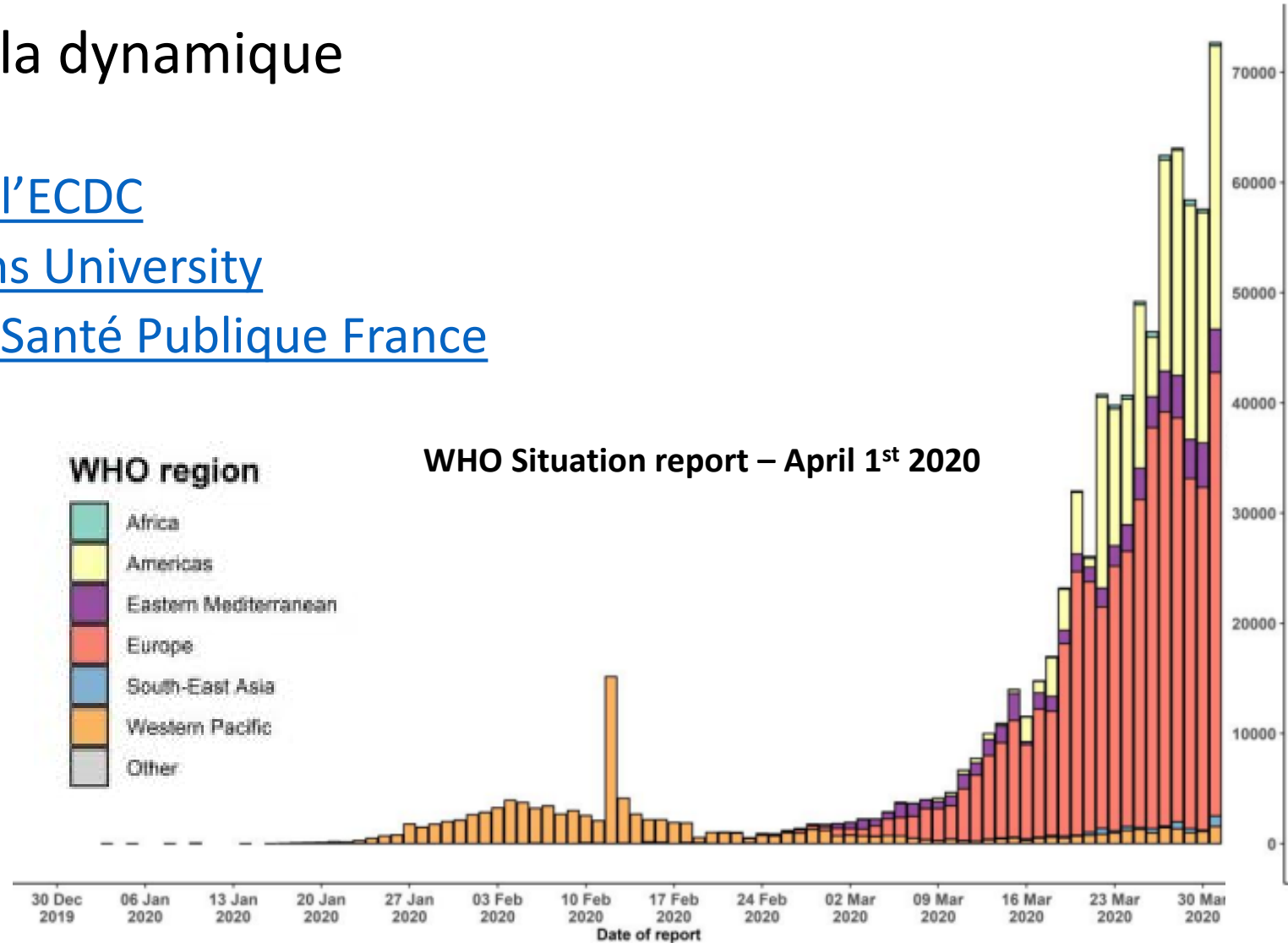
- **Surfaces**

- o **Plastique**: demi-vie : 6,8 $_{IC95\%}[5,6-8,2]$
- o **Acier inoxydable**: demi-vie : 5,6 $_{IC95\%}[4,6-6,9]$
- o **Carton**: demi-vie : 3,5 $_{IC95\%}[2,3-5]$
- o **Cuivre**: demi-vie : 0,8 $_{IC95\%}[0,4-1,2]$



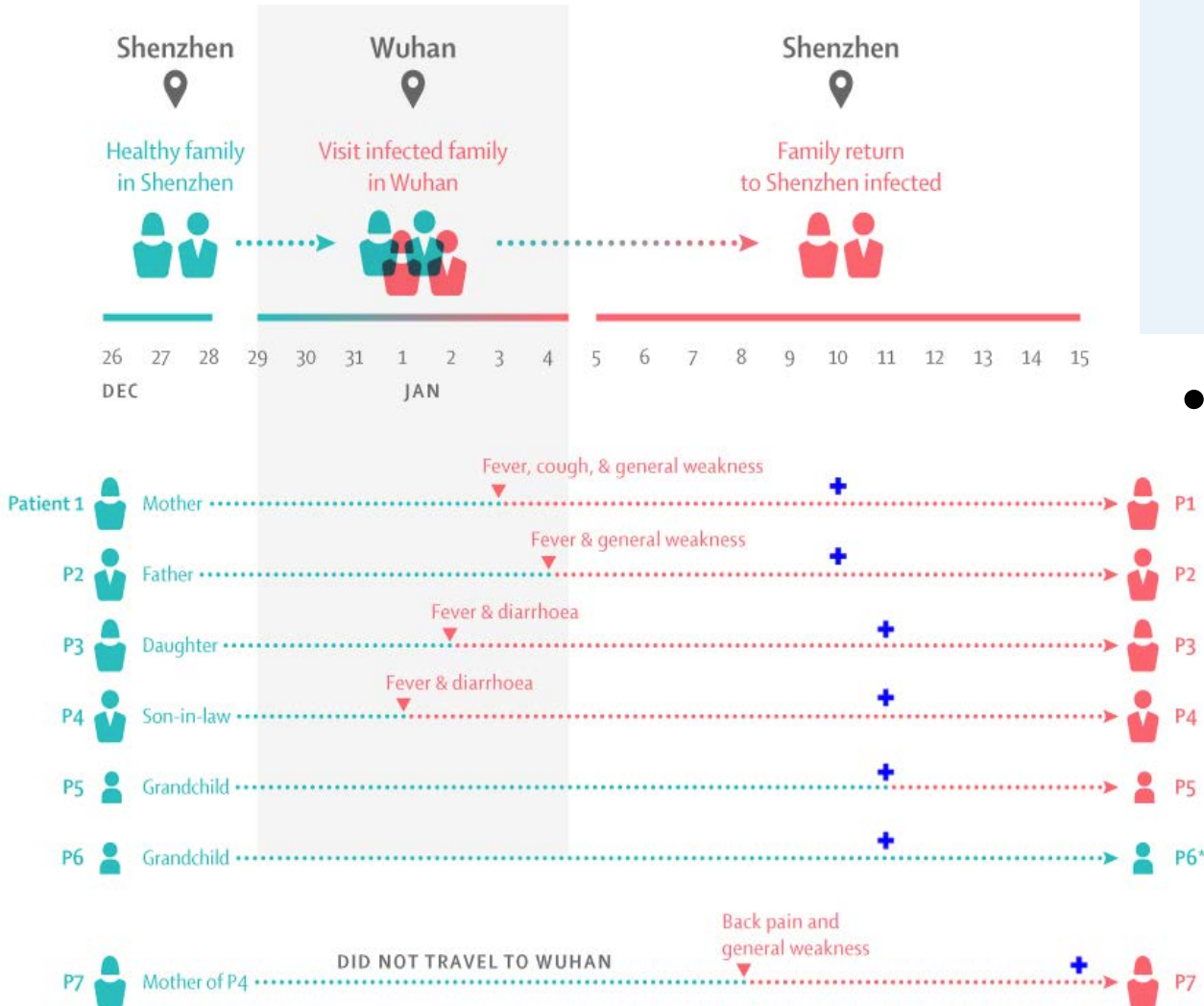
2. Epidémiologie

- Actualisation permanente de la dynamique épidémique
 - [Page web dédiée COVID-19 de l'ECDC](#)
 - [Cartographie de la John Hopkins University](#)
 - [Page web dédiée COVID-19 de Santé Publique France](#)
- Taux de reproduction (R_0)
 - 2,2 à 3,28
- Temps de doublement
 - 6,4 à 7,5 jours
- Durée moyenne d'incubation
 - 5,2 jours



3. Transmission

- Transmission interhumaine



- Professionnels de santé contaminés (Chine):

- o N=1716; 247 graves/critiques, 5 décès
- o n=40; services de médecine (31), urgences (7), réanimation (2)
- o Proportions augmentant dans le temps de 3% (1^{er} au 11/01) à 7% (12 au 22/01)

- Transmission possible de patients non/pauci-symptomatiques

- o Contribution majeure dans la dynamique épidémique (incidence)
- o Difficulté à contenir l'épidémie (intérêt du confinement drastique)

4. Protection

- Précautions **standard** et **complémentaires** de type « **gouttelettes** » et « **contact** » = précautions **renforcées REB**:
 - o SHA (solutions hydro-alcooliques) ou eau & savon
 - o Masque chirurgical ou FFP2 en situation des gestes à risque d'aérosolisation (intubation, aspiration, prélèvements respiratoires...)
 - o Surblouse à usage unique (imperméable si soins souillants)
 - o Gants non stériles à usage unique
 - o Charlotte
 - o Lunettes de protection
- Patient **suspect** ou cas **possible** = chambre individuelle, porte fermée
- Cas **confirmé** = chambre individuelle, porte fermée, idéalement en pression négative

Elimination EPI en DASRI avant la sortie de la chambre, sauf pour les lunettes et l'APR qui seront retirés après la sortie de la chambre



5. Présentation clinique

Chine (CDC), N = 72 672 (24/02/2020)

- **Confirmés par PCR** : 44 672 (62%)
- Asymptomatique: 889 (1%)
- **Age** : (n = 44 672)
 - o <10 ans: 416 (1%)
 - o 10-19 ans: 549 (1%)
 - o 20-29 ans: 3 619 (8%)
 - o 30-79 ans: 38 680 (87%)
 - o ≥80 ans: 1 408 (3%)
- **Sexe** :
 - o Homme : 22 981 (51%)
- **Comorbidités** : (n' = 20 812)
 - o HTA : 2 683 (13%)
 - o Diabète : 1 102 (5%)
 - o Cardiovasculaire : 873 (4%)
 - o Insuffisance respiratoire chronique: 511 (2,4%)
 - o Cancer : 107 (0.5%)
- **Présentation clinique**: (n'' = 44 415)
 - o Modérée: 36 160 (81%)
 - o Grave : 6 168 (14%)
 - o Critique : 2 087 (5%)
- **Taux de décès**
 - o Total: 2.3% (1 023 parmi les 44 672)
 - o Age ≥80 ans: 14.8% (208 parmi 1408)
 - o Age 70-79 ans: 8.0% (312 parmi 3918)
 - o Présentation clinique critique: 49.0% (1 023 parmi 2087)
- **Professionnels de santé** (n''' = 1 716)
 - o 63% in Wuhan (1 080 parmi 1 716)
 - o Présentation clinique grave ou critique : 247
 - o Décédés: 5

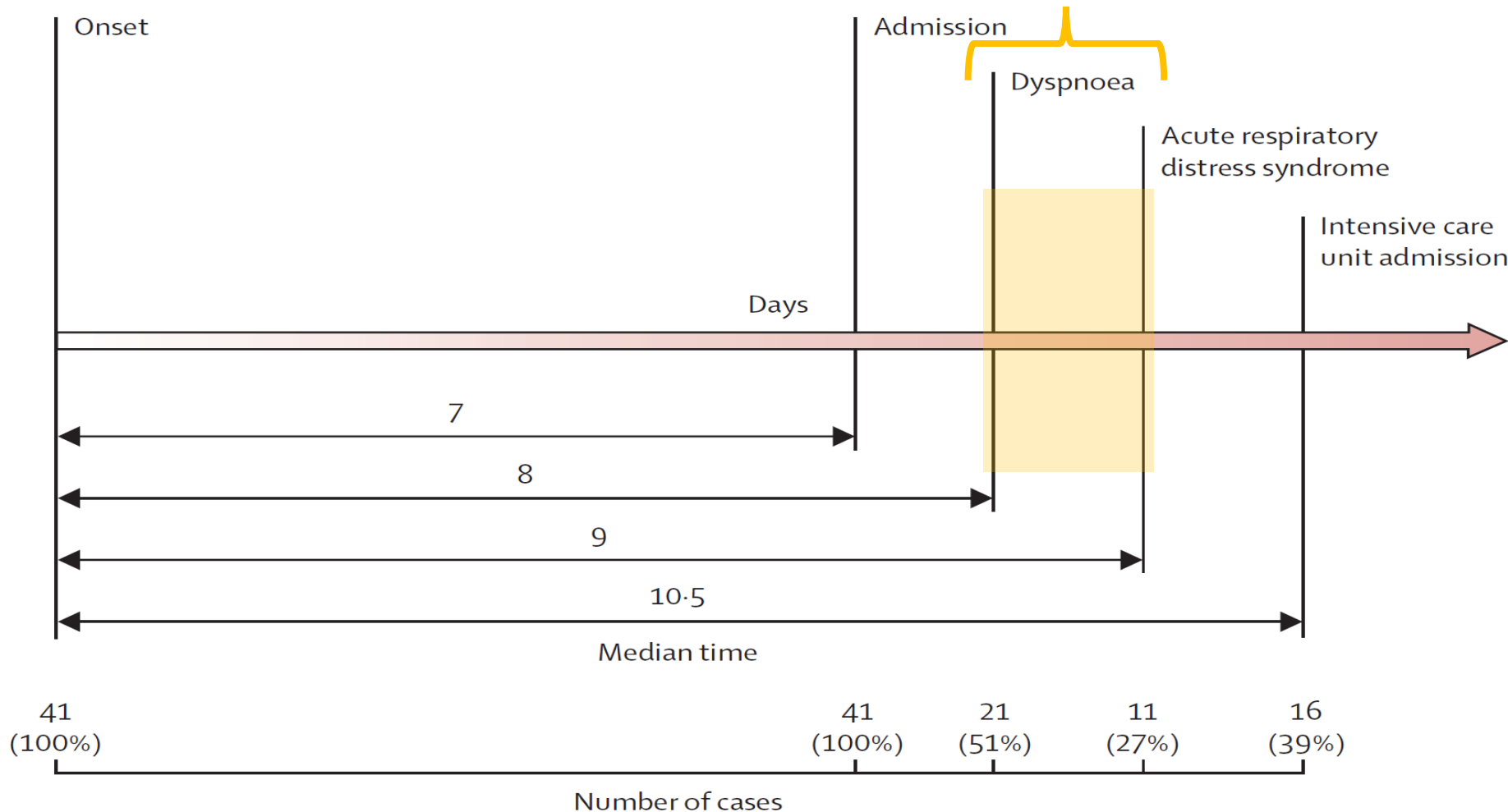
5. Présentation clinique

Chine, N = 1 099 (28/02/2020), patients hospitalisés

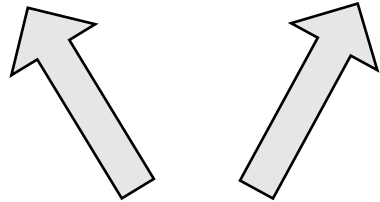
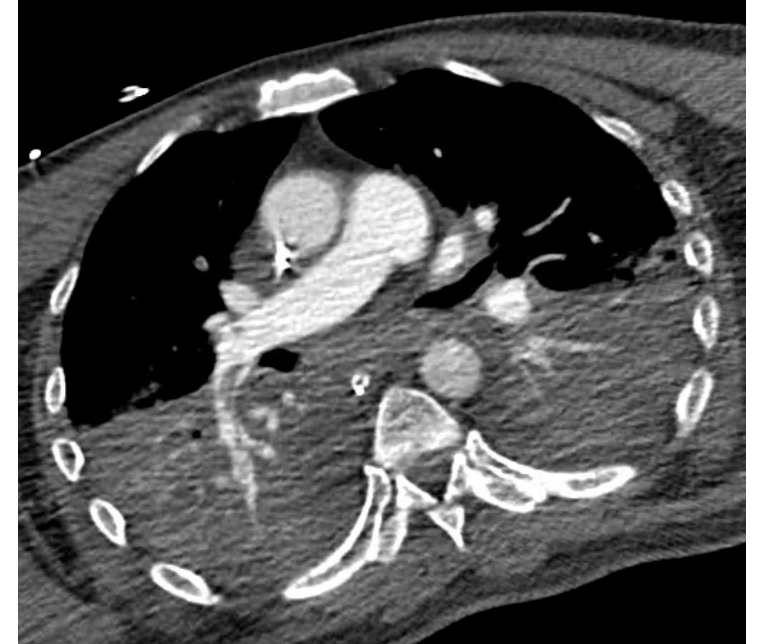
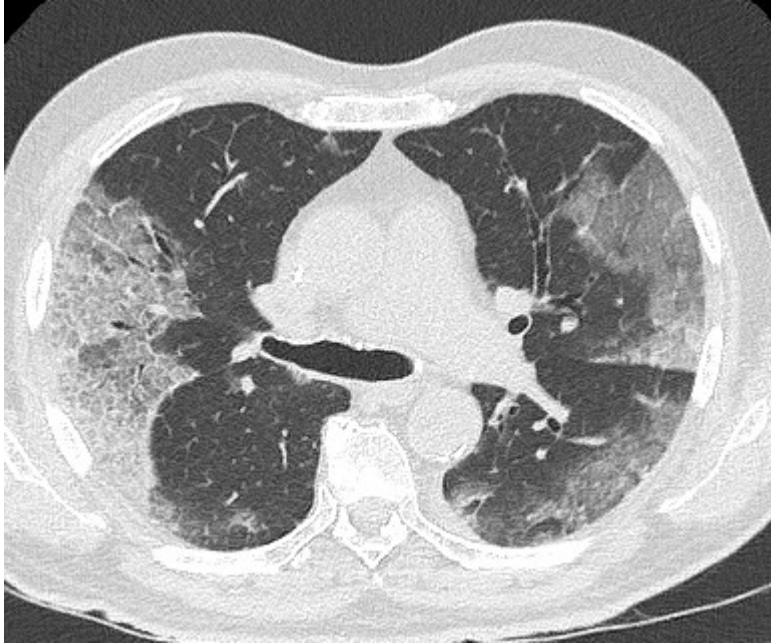
- **Age**
 - o Médian (ans) : 47 (IQR: 35-58)
- **Sexe**
 - o Femme: 459 (42%)
- **Comorbidités**
 - o HTA: 165 (15%)
 - o Diabète : 81 (7%)
 - o Coronaropathie: 27 (3%)
 - o AVC: 15 (1%)
 - o BPCO: 12 (1%)
 - o Cancer : 10 (1%)
- **Durée incubation**
 - o Médiane (j) : 4 (IQR: 2-7)
- **Délais 1^{er} symptômes pneumopathie**
 - o Médian (j): 3 (IQR: 1-6)
- **Signes cliniques**
 - o Fièvre : 975 (89%)
 - o Toux : 745 (68%)
 - o Fatigue: 419 (38%)
 - o Dyspnée : 205 (19%)
 - o Myalgies/Arthralgie : 164 (15%)
 - o Odynophagie : 153 (14%)
 - o Céphalée: 150 (14%)
 - o Diarrhée : 14 (10%)
- **Complications**
 - o Choc septique: 12 (1%)
 - o SDRA : 37 (3%)
 - o Insuffisance rénale aiguë : 6 (1%)
 - o Choc septique : 12 (9%)
- **Evolution**
 - o Guéris : 9 (1%)
 - o Sortis de l'hôpital: 55 (5%)
 - o Décédés : 15 (1%)
 - o Toujours hospitalisés: 1 029 (94%)

5. Présentation clinique, évolution

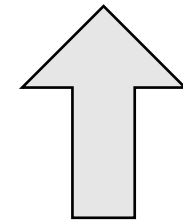
J8-J9 période d'aggravation clinique



6. Imagerie

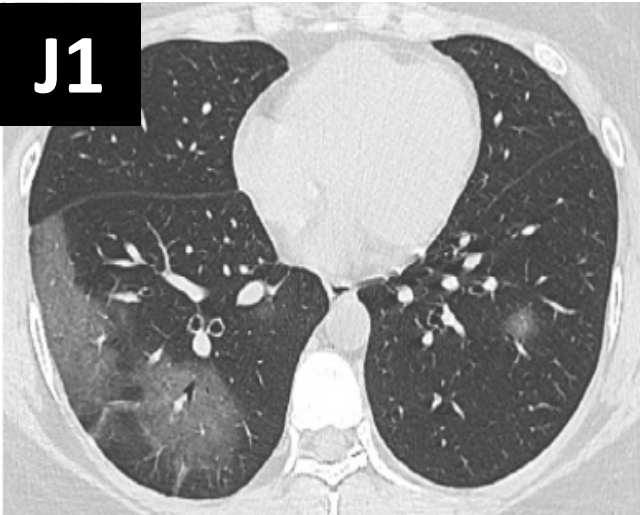


**Verre dépoli multifocal
à prédominance périphérique**

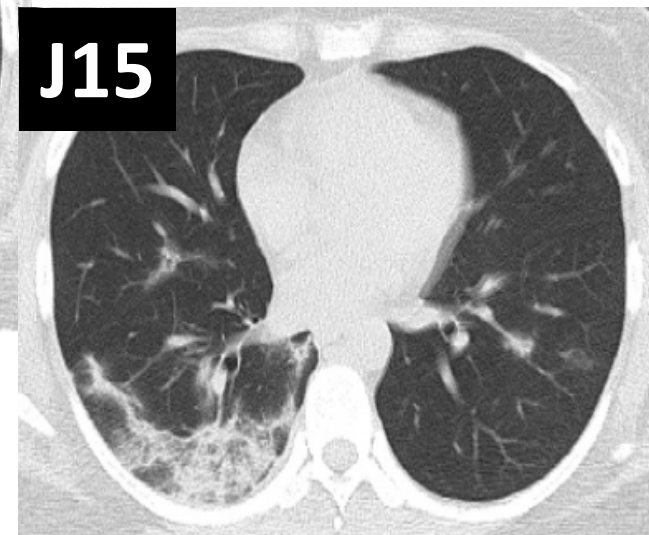
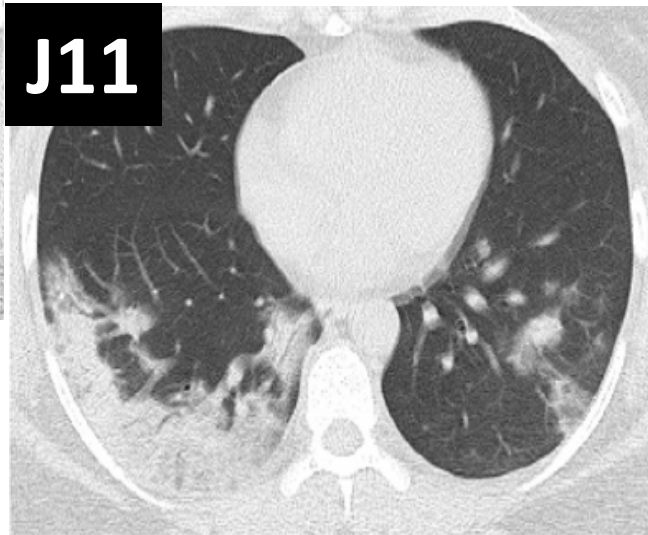


Serait à risque d'EP

6. Imagerie



Opacité en verre dépoli



Evolution temporelle

7. Comorbidités

Facteurs de risque de formes graves

HCSP (23/03/20)

- **Age** > 70 ans
- **Antécédents cardiovasculaires**: HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque (NYHA III, IV)
- **Diabète** non équilibré ou présentant des complications
- **Pathologie chronique respiratoire** susceptible de décompenser lors d'une infection virale
- **Insuffisance rénale** chronique dialysée
- **Cancer évolutif** sous traitement
- Facteurs de risques présumés:
 - **Immunodépression** congénitale ou acquise
 - **Cirrhose** stade B (Child-Pugh)
 - **Obésité** morbide (IMC > 40kg/m²)
 - **Splénectomie** ou **drépanocytose homozygote**
 - **Grossesse** au troisième trimestre

7. Comorbidités

Facteurs de risque de formes graves

- **Sévérité de présentation clinique** (hospitalisation USI)
 - HTA RR: 2,03 $_{IC95\%}[1,54-2,68]$
 - AVC/Coronaropathie RR: 3,3 $_{IC95\%}[2,03-5,36]$
 - Diabète RR: 2.21 $_{IC95\%}[0,88-5,57]$ **Non significatif**
- **Diabète:**
 - MERS-CoV: augmentation mortalité
 - SRAS-CoV: augmentation des hospitalisations
 - SRAS-CoV-2: pas de données publiées; ne touche pas davantage les sujets porteurs d'un diabète que les autres
- **Néoplasie:**
 - Risque accru de forme grave
- **Obésité:**
 - Pas de données publiées à ce jour
- **Grossesse:**
 - Séries limitées, pas de complications accrues, pas de transmissions intra-utérine ou materno-fœtale
- **Traitement par anti hypertenseur : sartans**
 - Possible risque accru de forme sévère

8. Prélèvements

Professionnels de santé effectuant les prélèvements: masque FFP2, lunettes de protection, surblouse, charlotte, gants

Type de prélèvements respiratoires	Matériel de collection
Écouvillon nasopharyngé <u>et</u> oropharyngé	Écouvillons floqués en dacron ou polyester
Lavage Broncho alvéolaire	Récipient stérile
Aspiration trachéale, aspiration nasopharyngée ou lavage nasal	Récipient stérile
Expectoration	Récipient stérile

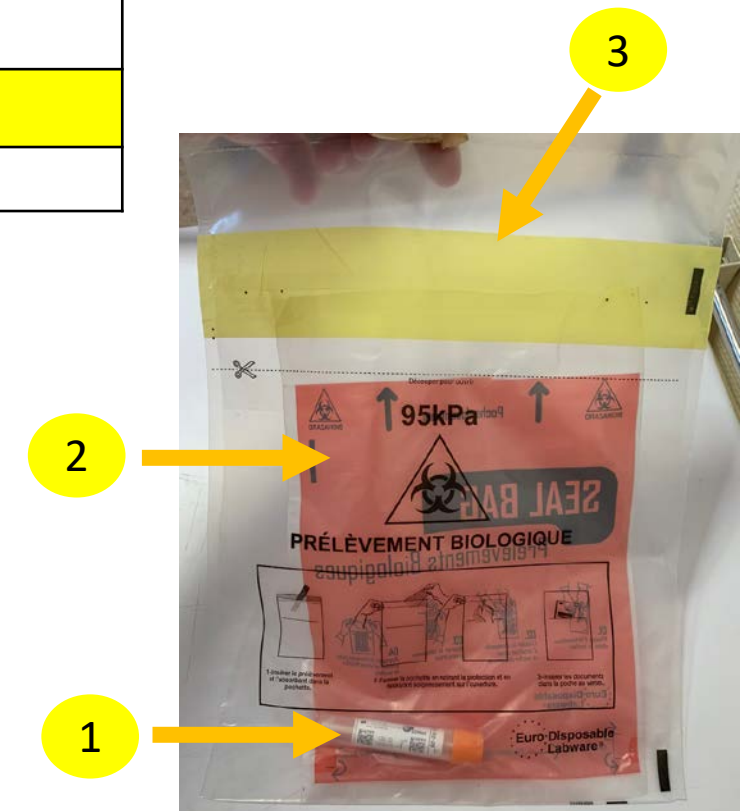
Température de transport : 4°C - Durée de stockage jusqu'à réalisation du test: Si ≤5 jours: 4 °C, si >5 jours: -70 °C

SARS-CoV-2 : Agent biologique du groupe 2, nécessitant un **triple emballage**:

- Un ou plusieurs récipients primaires étanches
- Un emballage secondaire étanche
- Un troisième emballage extérieur

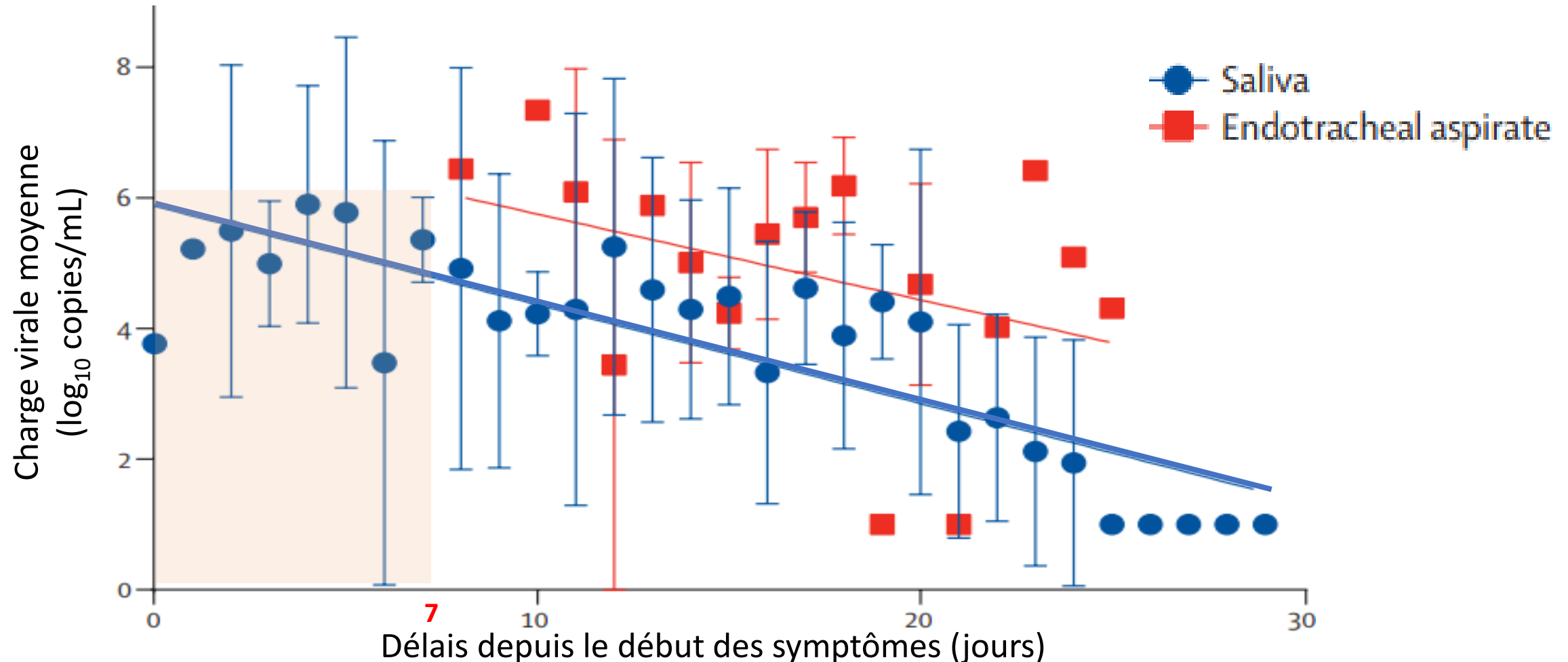
PCR SARS-CoV-2 négative, selon condition, peut nécessiter vérification

A noter le virus peut être présent dans les selles, urines...



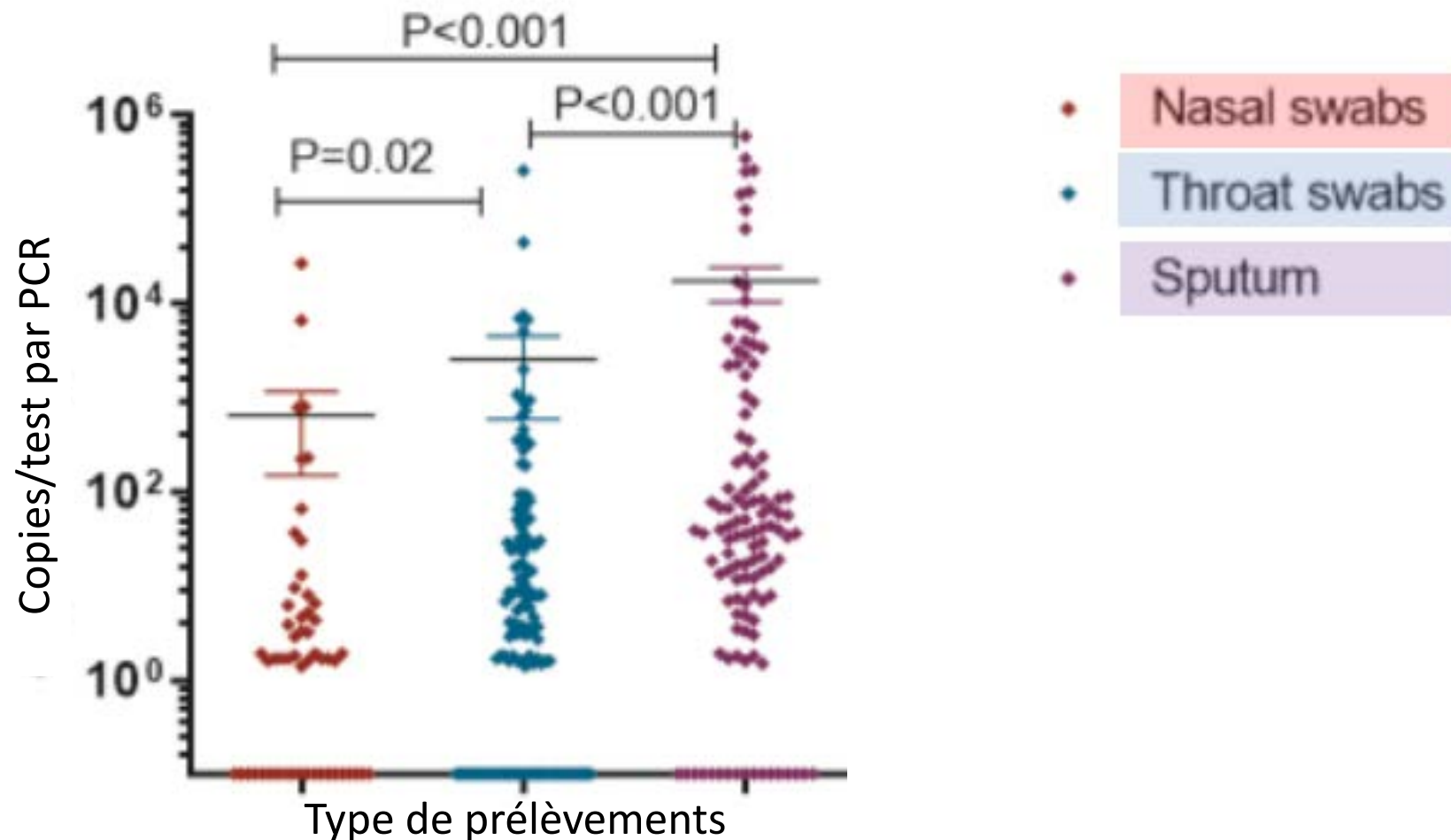
9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

- **Prélèvements oro-pharyngé postérieur (salive):** charge virale (RT PCR) plus élevée au cours de la première semaine d'apparition des symptômes, puis diminution progressive



9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

- **Charge virale (RT PCR):** plus élevée dans expectoration, que dans un prélèvement oro-pharyngé ou rhino-pharyngé



9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

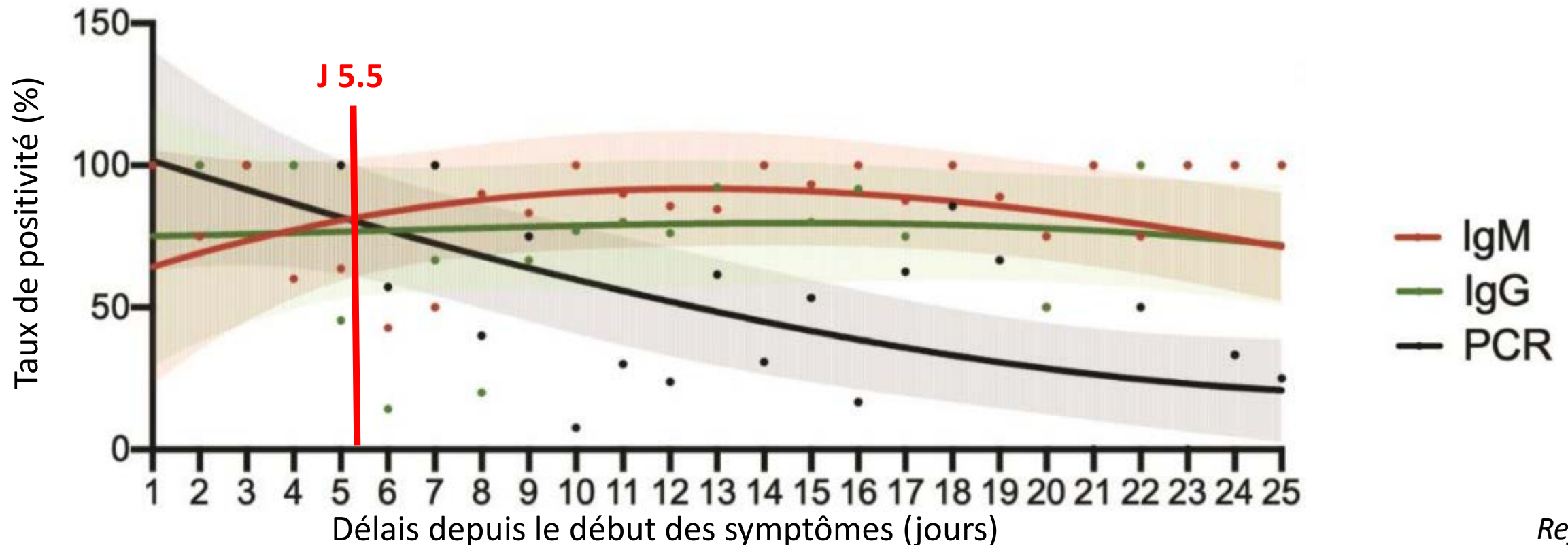
• Sensibilité RT PCR et ELISA

- o 173 patients
- o 535 échantillons de plasma
- o Taux de séroconversion:
 - Ac totaux (Ab): 93.1%
 - IgM: 82.7%
 - IgG: 64.7%
- o Combinaison RT PCR et ELISA: amélioration diagnostic quel que soit le stade clinique

	RNA	Ab	IgM	IgG	RNA+Ab
Days after onset	Sensitivity (%, 95%CI)	Sensitivity (%, 95%CI)	Sensitivity (%, 95%CI)	Sensitivity (%, 95%CI)	Sensitivity (%, 95%CI)
1-7	66.7 (55.7, 76.4)	38.3 (28.5, 48.9)	28.7 (19.9, 39.0)	19.1 (11.8, 28.6)	78.7 (69.1, 86.5)
8-14	54.0 (44.8, 63.0)	89.6 (83.2, 94.2)	73.3 (65.0, 80.6)	54.1 (45.3, 62.7)	97.0 (92.6, 99.2)
15-39	45.5 (32.0, 59.5)	100.0 (96.0, 100.0)	94.3 (87.2, 98.1)	79.8 (69.9, 87.6)	100.0 (96.0, 100.0)

9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

- **Cinétique de production d'IgG, IgA, IgM:**
 - o 208 échantillons de plasma; 82 cas confirmés, 58 probables COVID-19
 - o Combinaison d'IgM (ELISA) et PCR: détecte 98,6% des cas vs. 51,9% PCR seule
 - o Pas de réactivité croisée avec autres CoV (infections des voies respiratoires supérieures)



10. Traitements médicamenteux COVID-19

- **Données issues d'essais cliniques: rares**
- **Remdesivir (RDV):**
 - o Traitement spécifique, approche compassionnelle
 - o Antiviral large spectre, analogue nucléosidique
 - o Activité *in vitro* : SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV
 - o Activité *in vivo* : SARS-CoV et MERS-CoV
 - o Données cliniques: Ebola, COVID-19 (essais en cours Chine, Corée du sud, USA)
- **Hydroxychloroquine :**
 - o Traitement antipaludéen et immuno-modulateur
 - o Activité *in vitro* : SARS-CoV-2
 - o Données cliniques COVID-19 - essais en cours dont Chine, France :
 - étude exploratoire observationnelle, 26 patients traités, résultats à confirmer

10. Traitements médicamenteux COVID-19

- **Lopinavir/ritonavir (LPVr):**

- o Inhibiteur de protéase

- o Activité *in vitro et in vivo* : SARS-CoV et MERS-CoV, pas de données sur SARS-CoV-2

- o Données cliniques:

- VIH-1: connues

- MERS-CoV: essai en cours: Arabie Saoudite

- SARS-CoV-2: essai chinois

- 199 patients adultes, hospitalisés, formes graves,

- PCR SARS-CoV-2 positive,

- deux bras : LPVr contre placebo, randomisé, ouvert, pendant 14 jours

- **Effet non significatif** sur **amélioration clinique** et **mortalité** à J28

👉 Précisions: avis HCSP avec sociétés savantes & mission COREB, 23 mars 2020, relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785>

10. Traitements COVID-19

- **Tocilizumab, sarilumab:**

- Anticorps monoclonaux humanisé anti récepteur de IL6
- Absence de données issues d'essai clinique
- Essais cliniques en cours en France

- **Plasma de convalescent:**

- o SRAS-CoV: efficacité clinique et virologique rapportée
- o SARS-CoV-2: Etude pilote, cinq patients avec SDRA recevant plasma de convalescents (anticorps neutralisants - IgG > 1/1000). Résolution du SDRA chez quatre patients 12 jours après la transfusion, et trois patients extubés dans les deux semaines

Références

1. Na Zhu *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. NEJM 2020 Jan
2. Van Doremalen N *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. NEJM 2020 Mar
3. Liu Y *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med 2020 Feb
4. WHO Situation report – 72; Coronavirus disease 2019 (COVID-19) April 1st 2020
5. Qun Li *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. NEJM 2020 Jan
6. Wu JT *et al.* Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet. 2020 Jan 31
7. Ruiyun Li *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science 16 Mar 2020:.. DOI: 10.1126/science.abb3221
8. Wu Z *et al.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020 Feb
9. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet 2020 Jan
10. Wang D *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Feb
11. Société française d'hygiène hospitalière <https://www.sf2h.net/avis-sf2h-2019-ncov-publication-de-28-janvier-2020>
12. Guan WJ *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM. 2020 Feb
13. Xiaobo *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study Lancet Respir Med 2020 Feb
14. Livingston E *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA. 2020 Mar

Références

15. Huang C *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020 Jan
16. Chen J *et al.* Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients (3/1/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3548771>
17. Wang Y *et al.* Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. Radiology. 2020 Mar
18. HCSP Avis provisoire Recommandations relatives à la prévention et à la prise en charge du COVID-19 chez les patients à risque de formes sévères 2020 Mar
19. Li B *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020 Ma
20. Bloomgarden ZT *et al.* Diabetes and COVID-19. J Diabetes. 2020 Apr
21. Morra ME *et al.* Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2018 May
22. Huang YT *et al.* Hospitalization for ambulatory-care-sensitive conditions in Taiwan following the SARS outbreak: a population-based interrupted time series study. J Formos Med Assoc. 2009 May
23. https://www.sfdiabete.org/files/files/Divers/diabete_et_covid-19_messages_cles.pdf
24. Liang W *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Ma
25. Chen H *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020 Mar
26. Schartz DA . An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-2 Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes Arch Pathol Lab Med.
27. Fang L *et al.* Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020 Mar
28. Diaz JH *et al.* Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. J Travel Med. 2020 Mar
29. Société française de microbiologie <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/02/Fiche-nCOV-NL-14022020.pdf>

Références

30. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-reference/materiel-biologique/comment-expedier-ses-echantillons>
31. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018530508&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20080501>
32. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>
33. To KK *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23.
34. Yu F *et al.* Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28.
35. Zhao J *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28
36. Guo L *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) *Clin Infect Dis.* 2020 Mar
37. Maria L. Agostini ML *et al.* Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018 Mar
38. Sheahan TP *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020 Jan
39. Wang M *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar
40. Gautret *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020 Mar
41. Chu CM *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* Mar 2004
42. Arabi YM *et al.* Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* Jan 2018
43. Cao B *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar
44. Yeh K *et al.* Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov
45. Shen C *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar