Haut Conseil de la Santé Publique

Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19

23 juillet 2020

Ce document a été validé par le bureau du Collège du HCSP le 23 juillet 2020 : 8 membres qualifiés présents sur 9 membres qualifiés ; aucun conflit d'intérêt signalé, 8 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Sommaire

Préface **8**

Synthèse du rapport **9**

Première partie : Covid-19 : données générales **11**

1 Epidémiologie, surveillance en France et définition de cas **12**

2 Aspects virologiques **15**

2.1 Description et évolution du virus 15

2.2 Diagnostic virologique 16

2.3 Infection virale prolongée 24

3 Transmission **31**

3.1 Gouttelettes 31

3.2 Aérosols 31

3.3 Selles 33

3.4 Sang et dérivés 33

3.5 Autres produits biologiques 33

3.6 Surfaces 34

4 Physiopathologie **37**

4.1 Données immunologiques 37

4.2 Risque thrombotique 40

5 Anatomopathologie **44**

5.1 Appareil respiratoire 44

5.2 Autres localisations (rein, cœur, peau, etc.) 44

6 Aspects cliniques **47**

6.1 Formes respiratoires 47

6.2 Formes pauci-symptomatiques, asymptomatiques 48

6.3 Manifestations extra-respiratoires 52

6.4 Formes selon le terrain 58

6.5 Complications 71

7 Eléments du pronostic **88**

7.1 Facteurs de risque de forme grave de Covid-19 88

7.2 Critères de gravité en médecine 95

7.3 Critères de gravité en réanimation 96

8 Imagerie **100**

8.1 Radiographie thoracique standard 100

8.2 Tomodensitométrie thoracique 100

8.3 Indication pour le dépistage systématique 101

8.4 Indication pour le dépistage chez les patients dont la situation clinique requiert une hospitalisation 101

8.5 Indication pour le suivi des patients 101
8.6 Echographie thoracique 101
8.7 IRM cérébrale 102
8.8 Imagerie pédiatrique 102
9 Critères de guérison 104
9.1 Détection de l'ARN viral : rappels 104
9.2 Critères de guérison 104
10 Prévention 110
10.1 Mesures barrières 110
10.2 Critères d'admission en secteur Covid-19 ou non 114
Deuxième partie : Covid-19 : aspects thérapeutiques 118
1 Traitement de support « standard of care » (SOC) 119
1.1 Oxygénothérapie 119
1.2 Antalgiques 121
1.3 Prévention du risque thrombotique 122
1.4 Anti-infectieux 125
1.5 Place des macrolides et en particulier de l'azithromycine 129
1.6 Corticoïdes en unités de médecine 130
1.7 Soins de réanimation 133
1.8 Traitement palliatif 135
2 Traitement spécifique 137
2.1 Les cibles du traitement 137
2.2 Etat descriptif des médicaments 139
2.3 Recommandations du HCSP au 15 juillet 2020 163
Troisième partie : Covid-19: Prise en charge (fiches pratiques) 176
1 Quel bilan d'entrée et quelle surveillance ? 177
1.1 Patients hospitalisés 177
1.2 Patients ambulatoires 179
2 Quels tests virologiques pour le diagnostic ? 185
2.1 Indications de la RT-PCR 185
2.2 Indication de la sérologie 185
2.3 Interprétation des examens virologiques dans le cadre du contact tracing ou du dépistage systématique 186
3 Place de l'imagerie pour le diagnostic initial ? le bilan lésionnel ? le suivi ? 189
3.1 Radiographie thoracique : 189
3.2 Tomodensitométrie thoracique 189
4 Quels critères de levée d'isolement ? 190
5 Quel suivi des patients après guérison ? 192

6 Quelles mesures contrôles à adopter en milieu hospitalier ? 194
7 Quelle prévention en population générale ? 198
8 Quelle prévention en milieu de soins ? 201
Annexes 208
Table des matières 286

Liste des abréviations

Ac : anticorps
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CNR : Centre national de référence
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
CRPV : centre régional de pharmacovigilance
DLCO : diffusion libre du CO
DV : décubitus ventral
ECG : électrocardiogramme
ECMO : extracorporeal membrane oxygenation (oxygénation par membrane extracorporelle)
Ehpad : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMS : établissement médico-social
ES : établissement de santé
FDR : facteur de risque
HAS : Haute Autorité de santé
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HCSP : Haut Conseil de la santé publique
HFNO : High-flow nasal oxygen
HTA : hypertension artérielle
GFHT : Groupe français d'étude de l'hémostase et la thrombose
GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques
GIHP : groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HCQ : hydroxychloroquine
HDM : hygiène des mains
HNF : héparine non fractionnée
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance
Ig : immunoglobuline
IMC : indice de masse corporelle
LBA : lavage broncho-alvéolaire

LBM : laboratoire de biologie médicale

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

MVE : maladie à virus Ebola

ONHD : Oxygénothérapie nasale à haut débit

RT-PCR: real time polymerase chain reaction

SARS: severe acute respiratory syndrome.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

SFGG : Société française de gériatrie et de gérontologie

SFMU : Société française de la médecine d'urgence

SFPT : Société française de pharmacologie et de thérapeutique

SNFMI : Société nationale française de médecine interne

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SpF : Santé publique France

SPLF : Société de pneumologie de langue française

SRLF : Société de Réanimation de Langue française

TDR : test de diagnostic rapide

TROD : test rapide d'orientation diagnostique

USPPI : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Préface

Le Haut Conseil de la santé publique a eu à se prononcer à plusieurs reprises sur la prise en charge des patients atteints par le Covid-19, qu'il s'agisse des aspects cliniques, du diagnostic, de l'identification des facteurs de risque de forme grave et des aspects thérapeutiques.

Le groupe de travail « coronavirus » constitué au sein du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a souhaité faire la synthèse des données actuelles disponibles concernant la prise en charge des patients atteints par le Covid-19.

Il s'agit d'un travail minutieux reposant sur les publications scientifiques validées.

L'effort de recherche a été considérable au fur et à mesure que l'épidémie se développait dans les différents pays. De nombreux essais thérapeutiques ont été initiés, permettant de conclure à l'absence d'efficacité de la plupart des molécules disponibles. Parallèlement, les journaux médicaux et scientifiques ont tous mis en place des procédures de publication accélérées permettant de disposer très rapidement des données d'efficacité ou de toxicité.

Ce rapport du HCSP prend en compte les données disponibles à la date du 15 juillet 2020. Si de nombreuses controverses ont eu lieu durant ces dernières semaines, à cette date des résultats préliminaires concluent à une efficacité de la dexaméthasone dans les formes graves permettant de limiter l'évolution péjorative de certains patients.

Le HCSP mettra à jour ce rapport de façon à ce que tout médecin, scientifique, patient ou décideur dispose de la synthèse la plus complète possible, loin des polémiques et des opinions exprimées dans les différents médias.

Car le HCSP émet des avis, c'est-à-dire une position collégiale, dans la quasi-totalité des cas consensuelle, construite à partir des données scientifiques disponibles et valides. Il émet aussi des recommandations à destination des décideurs mais il ne décide pas. Enfin, la procédure utilisée est encadrée par la charte de l'expertise scientifique. C'est pourquoi ce rapport constitue une étape importante dans la connaissance de la prise en charge des patients. Bien entendu, il ne préjuge en rien des évolutions de la connaissance dès lors que celles-ci auront été évaluées en respectant les standards internationaux de la recherche clinique, seuls garants de la neutralité et de la validité de l'expertise et du respect de l'éthique.

Franck Chauvin
Président du HCSP

Synthèse du rapport

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés avaient un lien avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020 un nouveau virus émergent a été identifié par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné par l'OMS virus 2019-nCoV (novel coronavirus), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS SARS-CoV-2, responsable de la maladie Covid-19 (*Coronavirus disease*).

Le 30 janvier 2020 au regard de l'ampleur de l'épidémie l'OMS a déclaré que cette épidémie constituait une urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI).

Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait la pandémie de Covid-19.

Le 17 mars 2020, le confinement de la population générale a été instauré en France, avec une limitation des déplacements autorisés. Le 11 mai, une levée progressive et contrôlée du confinement a été mise en œuvre. Deux autres phases de déconfinement ont été programmées les 2 et 22 juin 2020.

Dès le signalement des premiers cas d'infection à SARS-CoV-2 sur le territoire national, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a réactivé le groupe de travail transversal : « Grippe, coronavirus et infections respiratoires émergentes » composé d'experts du HCSP et d'experts extérieurs afin de pouvoir apporter son expertise pendant l'épidémie.

Depuis l'émergence de ce virus, les publications et observations ont permis de renforcer les connaissances relatives au virus SARS-CoV-2 et au Covid-19.

Ce rapport tente d'en faire la synthèse. Il est centré sur la maladie Covid-19 et n'aborde pas l'ensemble des éléments relatifs au confinement et aux nombreuses mesures des différentes phases du déconfinement. Il repose sur des éléments disponibles au 15 juillet 2020, en sachant que la totalité des avis n'a pas été pris en compte. Il se présente en 3 parties composées de chapitres indépendants. Les références figurent à la fin de chacun des chapitres.

- Une première partie traite des données générales : épidémiologie, données virologiques, transmission, physiopathologie et anatomopathologie de l'infection à SARS-CoV-2, signes cliniques, facteurs de risque de forme grave, imagerie médicale, critères de guérison et prévention.
- La deuxième partie est consacrée à la thérapeutique générale et spécifique. Pour cette partie, une analyse exhaustive de la littérature a été réalisée par un groupe de méthodologistes.
- La troisième partie est composée de fiches pratiques.

Ce rapport a été rédigé par le groupe de travail transversal multidisciplinaire « Grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » en collégialité. Pour ce faire ce groupe de travail a auditionné :

- la mission COREB nationale qui a élaboré à la demande de la DGS, la recommandation d'experts portant sur la « Prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 », actualisée au 7 avril 2020[1], avec la SRLF (Société de Réanimation de Langue française) ; la SFMU (Société Française de la Médecine d'Urgence) ; la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) ; le GFRUP, (Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques) et la SPILF(Société de Pathologie infectieuse de langue française) mais aussi les « Aspects éthiques et stratégiques de l'accès aux soins de réanimation et autres soins critiques (SC) en contexte de pandémie COVID-19 » actualisée au 24 mars 2020.
- des représentants de :
  - la Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) ;
  - La Société nationale française de médecine interne (SNFMI) ;
  - la Société de pneumologie de langue française (SPLF) ;
  - la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT).

L'attention est attirée sur le nombre important d'articles actuellement publiés. Les lecteurs sont invités à se reporter aux avis qui seraient actualisés au-delà du 23 juillet 2020, date de validation de ce rapport.

[1] https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/04/RFE-COVID_V4.pdf)

Première partie : Covid-19 : données générales

1 Epidémiologie, surveillance en France et définition de cas

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés semblaient liés avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020, un nouveau virus émergent a été identifié par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné par l'OMS virus 2019-nCoV (novel coronavirus), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS SARS-CoV-2, responsable de la maladie Covid-19 (*Coronavirus disease*).

L'importation de cas de Covid-19 depuis la Chine dans d'autres pays a été observée dès le mois de janvier 2020. L'ensemble des continents a été progressivement touché, conduisant l'OMS à déclarer l'état d'urgence de santé publique internationale (USPPI) le 30 janvier 2020, puis la pandémie de Covid-19 le 11 mars 2020 [1]. Le continent américain et l'Europe ont été particulièrement touchés et comptabilisaient à eux deux près de 80% de la totalité des cas de Covid-19 rapportés dans le monde en date du 28 juin 2020 [2].

Au 20 juillet 2020, la France comptabilisait 176 754 cas confirmés dont 30 177 décès liés au Covid-19 depuis le début de l'épidémie de Covid-19 ; 6 589 personnes étaient hospitalisées dont 467 en réanimation.

Un dispositif de surveillance du Covid-19 a été mis en place dès le 10 janvier 2020 en France par Santé publique France (SpF), avec pour objectifs de détecter précocement tout cas importé sur le territoire national et de prévenir toute transmission secondaire [3]. Au cours du mois de mars 2020, une surveillance en population a été mise en place à partir de plusieurs sources de données (en médecine de ville, à l'hôpital, dans les établissements sociaux et médico-sociaux, etc.) permettant de documenter la dynamique de l'épidémie et d'en mesurer l'impact en termes de morbidité et de mortalité [4].

La définition de cas de Covid-19 de SpF évolue régulièrement en fonction de la situation épidémiologique et des connaissances disponibles sur les manifestions cliniques de la maladie. D'après celle en vigueur le 07 mai 2020 [3] :

- **Un cas possible** est une personne présentant des signes cliniques évocateurs de Covid-19 : infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre, ou toute autre manifestation clinique suivante de survenue brutale, selon l'avis du HCSP relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19 [5] :
  - En population générale : asthénie inexpliquée ; myalgies inexpliquées ; céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue ; anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ; agueusie ou dysgueusie.
  - Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus : altération de l'état général ; chutes répétées ; apparition ou aggravation de troubles cognitifs ; syndrome confusionnel ; diarrhée ; décompensation d'une pathologie antérieure.
  - Chez les enfants : tous les signes sus-cités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois.
  - Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents ; atteintes myocardiques aigües ; évènement thromboembolique grave.

- **Un cas probable** est une personne présentant des signes cliniques et des signes visibles en tomodensitométrie thoracique évocateurs de Covid-19.
- **Un cas confirmé** est une personne, symptomatique ou non, avec un résultat biologique confirmant l'infection par le SARS-CoV-2, par RT-PCR (ou par sérologie dans le cadre d'un diagnostic de rattrapage, conformément aux recommandations de la HAS [6].

En France, les premiers cas importés de Covid-19 ont été détectés le 24 janvier 2020 [3, 7]. Au cours du mois de février 2020, différentes chaînes de transmission autochtones du SARS-CoV-2 ont été identifiées dans plusieurs régions métropolitaines [8, 9]. Certaines d'entre elles ont conduit à l'installation progressive d'une circulation communautaire [10]. La diffusion du virus en France métropolitaine s'est rapidement intensifiée à la fin du mois de février, pour atteindre un pic épidémique du nombre de cas confirmés au cours de la dernière semaine de mars (S13-2020), soit une semaine après la mise en œuvre des mesures de confinement de la population générale, le 17 mars 2020. Un pic d'hospitalisations pour Covid-19 et d'excès de mortalité toutes causes a été observé au cours de la première semaine d'avril (S14). A partir de la 2e semaine d'avril (S15), les différents indicateurs épidémiologiques ont suivi une évolution à la baisse, pour atteindre de faibles niveaux d'intensité au moment de la levée progressive des mesures de confinement au cours de la 2e semaine de mai (S20) [11]. En date du 9 juillet 2020, en France métropolitaine, la circulation du virus tend à progresser comme en témoignent l'augmentation de l'incidence des cas de Covid-19, l'augmentation du nombre de cas ainsi que le R0 effectif qui est significativement supérieur à 1. Cette tendance, si elle est concomitante d'une augmentation du nombre de tests RT-PCR réalisés, n'en indique pas moins une transmission qui permet au virus de se maintenir voire de progresser. Dans certains départements, la circulation virale progresse, ainsi en Mayenne la situation épidémiologique a rapidement évolué avec une incidence et un taux de positivité élevés en lien avec des clusters critiques témoignant du fort potentiel évolutif qui demeure quand le virus continue de circuler et que les conditions de transmission sont favorables [12].

Références bibliographiques

1. Covid-19 : chronologie de l'action de l'OMS : https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Covid-19 pandemic : https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic
3. Bernard-Stoecklin et al., 2020, Eurosurveillance et renvoyer vers le site de SpF (https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde
4. Site de Santé publique France : https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-notre-action
5. Avis du HCSP du 20 avril 2020 relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19.
   Accessible sur : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200420_signeclinidoriendiagnducovid.pdf
6. Haute autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Accessible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf [consulté le 18/07/2020]
7. Lescure et al, 2020, Lancet Infect Dis : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224310/?from_term=lescure+covid-19&from_pos=3
8. Danis et al, Clin Infect Dis, 2020 : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277759/?from_single_result=kostas+danis+covid-19&expanded_search_query=kostas+danis+covid-19
9. Fontanet A et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study MedRxiv, 2020. accessible sur https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1
10. Gambaro F et al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in France , 2020, BioRixiv : https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.059576v2
11. Santé publique France, point épidémiologique du 14 mai 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020
12. Santé publique France, point épidémiologique du 9 juillet 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juillet-2020

2 Aspects virologiques

2.1 Description et évolution du virus

2.1.1 Données générales sur les coronavirus

Les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae*. Ce sont de grands virus enveloppés à ARN simple brin, subdivisés en 4 genres *Alpha-, Beta, Gamma-* et *Deltacoronavirus* responsables de diverses infections chez de nombreux animaux. Une volumineuse glycoprotéine d'enveloppe (S pour Spike protein) est responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique. Dans l'espèce humaine, seuls sont pathogènes certains alpha- et bêtacoronavirus ; ils sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses pouvant être bénignes ou sévères.

Avant 2019, deux coronavirus humains ont été à l'origine d'épidémies majeures au début du XXIème siècle. Il s'agit du SARS-CoV (pour *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*) et du MERS-CoV (*Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus*).

- Le SARS-CoV, un bêtacoronavirus du sous-genre *Sarbecovirus*, a émergé en 2002 ; il a été responsable d'une épidémie de syndromes respiratoires centrée sur la Chine ayant touché une trentaine de pays, avec une mortalité proche de 10%. L'épidémie a été contrôlée mi-2003 à la suite du confinement strict des patients.
- Le MERS-CoV, un bêtacoronavirus du sous-genre *Merbecovirus*, a émergé en 2012 ; il est responsable de syndromes respiratoires sévères principalement observés en Arabie saoudite et dans quelques pays limitrophes. La transmission interhumaine est peu efficace mais les infections respiratoires qui en résultent sont grevées d'une lourde mortalité (plus de 30%). Ce virus circule à bas bruit avec une recrudescence saisonnière.
- Ces deux virus sont responsables de zoonoses avec pour principal réservoir des chauves-souris. Des hôtes intermédiaires ont facilité le saut d'espèce vers l'Homme, notamment la civette palmiste pour le SARS-CoV et le dromadaire pour le MERS-CoV.

2.1.2 Le virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 a émergé dans l'espèce humaine au cours du dernier trimestre de 2019 à Wuhan. Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est un virus de chauve-souris qui s'est adapté très récemment à l'Homme. L'existence d'un réservoir animal intermédiaire reste à ce jour débattue [1]

Sur le plan virologique, ce virus est très proche du SARS-CoV, ce qui a conduit les taxonomistes à le placer dans la même espèce (suivi du chiffre 2 pour le différencier du précédent) [2] avec une homologie de séquences d'environ 80% entre des deux virus [3].

L'ARN viral, d'une longueur d'environ 30 000 nucléotides, code notamment une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) proche de celle du SARS-CoV et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface S (spicule ou spike), une glycoprotéine d'enveloppe E, une protéine de membrane M et une protéine de nucléo-capside N (nucléoprotéine) qui entoure l'ARN viral de manière hélicoïdale. L'entrée du virus dans les cellules hôtes implique l'attachement au récepteur cellulaire ainsi que le clivage et l'activation de la protéine S permettant la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes de la cellule hôte. La protéine de spicule S est clivée en une sous-unité S1 qui porte le domaine de fixation au récepteur (*receptor binding domain* ou RBD) et une sous-unité S2 qui assure l'ancrage de la protéine S dans l'enveloppe virale et porte le peptide de fusion. Le récepteur utilisé pour l'attachement du virus aux cellules-hôtes est l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (*Angiotensin Conversion Enzyme-2* ou ACE-2) comme pour le SARS-CoV. Cependant, il est important de souligner que, pour se lier à l'ACE-

2, le RBD du SARS-CoV-2 utilise des acides aminés qui sont presque tous différents de ceux du SARS-CoV. L'activation de la sous-unité S2 en S2' est ensuite nécessaire pour la fusion au niveau des endosomes. Comme pour le SARS-CoV, la protéase à sérine transmembranaire TMPRSS2 (*transmembrane protease serine protease-2*) est la protéase majeure pour l'activation de la protéine S qui pourrait également faire intervenir la cathepsine B/L [4]. Contrairement au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 possède un site de clivage multibasique reconnu par la furine à la jonction entre S1 et S2 dont la présence pourrait être en lien avec le tropisme étendu, la pathogénicité et la transmission élevée du virus [5, 6]. La distribution tissulaire de la co-expression du récepteur ACE-2 et de la protéase TMPRSS2 au niveau de l'épithélium de l'arbre respiratoire, notamment naso-pharyngé ou alvéolaire (pneumocytes de type II), de l'épithélium intestinal, ou des cellules conjonctivales superficielles rend compte de l'expression clinique et du potentiel de transmission élevé du virus [7]. Selon la conformation de la protéine S, l'affinité du RBD du SARS-CoV-2 pour l'ACE-2 a été trouvée similaire [5, 8] pouvant expliquer au moins en partie la transmission interhumaine élevée du SARS-CoV-2 [9].

2.1.3 Evolution génétique au cours de la pandémie

Les coronavirus sont des virus à ARN soumis à une forte variabilité génétique du fait à la fois de mutations et de recombinaisons [10]. Les études phylogéniques conduites à ce jour sur les très nombreuses séquences virales disponibles dans les bases de données montrent l'émergence de nombreux variants avec l'individualisation d'au moins 5 clades différents à travers le monde ; cependant aucun clade ou sous-clade ne semble prendre le pas sur les autres et chaque continent a vu l'introduction successive de multiples souches différentes. La région 5' du génome viral semble plus propice aux mutations que la région 3'. Les portions du génome viral les plus sujettes à varier sont la région de l'ORF1ab et les gènes des glycoprotéines de surface S (et notamment le RBD) et E, du fait de leur exposition aux anticorps neutralisants [11]. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, le SARS-CoV-2 n'a pas montré de dérive génétique majeure laissant craindre une diversification des souches pouvant compromettre le développement d'un vaccin universel.

2.2 Diagnostic virologique

2.2.1 Techniques de biologie moléculaire

a) RT-PCR

A la suite de la publication de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 par les virologues chinois dès le 12 janvier 2020 sur le web, des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome viral, principalement de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et des protéines de structure S, E et N ont été développés afin de permettre la détection de l'ARN viral. Ces techniques sont principalement basées sur le principe de la RT-PCR quantitative (RT-qPCR) permettant d'apprécier la charge virale de l'échantillon exprimée habituellement en Ct (*cycle threshold*) qui correspond au nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté en PCR : plus le Ct est faible, plus le signal apparait précocement et plus la charge virale est élevée.

L'interprétation clinique du résultat d'un test dépend de ses performances intrinsèques (sensibilité, spécificité) et du contexte (prévalence de la maladie). Dans une mise au point du Centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires dont la grippe, sur la sensibilité analytique des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2, celle-ci a été évaluée au minimum à 100 copies d'ARN viral par prise d'essai (https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-point-sur-la-sensibilite%CC%81-des-tests-RT-PCR_CNR.pdf)). Concernant la RT-PCR pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2, le seuil de détection permettant d'interpréter un résultat positif ou négatif et pour une spécificité de 100% (absence de faux positifs) a été quantifié à environ 10^3 copies/mL dans les échantillons biologiques [12].

En règle générale, la réaction de RT-PCR nécessite 3 à 4 heures à partir de l'arrivée de l'échantillon au laboratoire, ce qui constitue pour le moment un délai de réponse incompressible de cette technique. Il existe des techniques dites « maison » qui sont propres à chaque laboratoire (la technique de référence en France est dérivée de celle mise au point par le CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur, Paris ; elle utilise des cibles situées dans le gène de l'ARN polymérase virale) et des techniques commerciales développées par différentes firmes. Le test est inscrit à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale de la Sécurité sociale [13].

- Nature des échantillons biologiques

  Les prélèvements respiratoires utilisés pour le diagnostic d'infection Covid-19 dépendent du stade de l'infection :

  - à la phase précoce, les prélèvements naso-pharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez sont les plus utilisés et les plus sensibles ; ils nécessitent une technique parfaitement maîtrisée (https://www.preventioninfection.fr/actualites/video-tutoriel-de-techniques-de-prelevement-de-covid-19/) ; le préleveur doit se protéger avec port de masque FFP2, lunettes ou visière de protection, port de gants à usage unique, surblouse et hygiène des mains (avant et après le geste) pour éviter les contaminations nosocomiales ; le prélèvement peut être un peu douloureux ou pour le moins désagréable pour le patient ;

  - à cette même phase, bien que moins sensibles que les prélèvements naso-pharyngés, les prélèvements oro-pharyngés hauts obtenus par écouvillonnage profond de la gorge peuvent être envisagés [14] ; le recueil des secrétions des voies respiratoires par un prélèvement réalisé après toux, en se gargarisant la gorge et sans avoir bu et mangé depuis au moins 30 minutes peut représenter une alternative qui mérite d'être explorée [15, 16]. Il convient toutefois de noter que le risque d'induction d'un réflexe nauséeux (prélèvement oro-pharyngé haut) ou d'une fausse route (gargarismes) en particulier chez les enfants et les personnes âgées pourrait limiter l'usage de tels prélèvements à des populations adaptées (tranche d'âge 15-65 ans par exemple) ;

  - au stade de pneumonie, il est préférable d'avoir recours à des prélèvements plus profonds : expectoration profonde obtenue par technique du crachat induit chez les patients non intubés, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez les patients en réanimation ; dans un certain nombre de cas, évalué à 30% environ, l'ARN viral a été détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés [17].

  L'excrétion du virus a pu être mise en évidence chez certains patients après la disparition des symptômes [18]. Ce point a fait l'objet d'un avis du HCSP [19].

- Cinétique chez les patients non traités

  Le virus SARS-CoV-2 est présent dans les échantillons oro- ou naso-pharyngés, 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques [9] et peut persister jusqu'à 8 jours dans les formes modérées de Covid-19 [20]. Dans les formes plus sévères, l'excrétion virale peut être prolongée de 2 à 4 semaines après le début des signes cliniques [21, 22]. La question relative à l'infection virale prolongée est abordée au chapitre 2.3.

- Infectiosité des différents liquides biologiques

  A ce stade, il est important de préciser que la RT-PCR détecte la présence de génome viral mais ne préjuge pas de son caractère infectieux. On admet habituellement que les charges virales élevées (Ct inférieur à 30) peuvent correspondre à du virus infectieux mais cette notion est très relative et dépend en grande partie de la cinétique de l'excrétion virale dans les différents prélèvements au cours du temps.

En termes de charge virale au niveau des prélèvements respiratoires, l'excrétion est maximale au cours de la première semaine après le début des signes cliniques, pour décroitre ensuite [9, 23, 24].

Cinq jours après le début des signes cliniques, la charge virale a été évaluée à environ 10^5 copies, avec un maximum de 10^8 copies par échantillon oro- ou naso-pharyngé. Dans le LBA, la quantification virale a été évaluée à 10^7 copies/mL, avec un maximum de 10^9 copies/mL. [9, 16, 24]

En outre, il a été montré que l'âge élevé et la gravité de la maladie Covid-19 sont corrélés à la charge virale, avec une valeur environ 60 fois plus élevée dans les formes graves [21].

Chez les personnes asymptomatiques ou pré-symptomatiques détectées le plus souvent au cours de cas groupés, la charge virale dans les échantillons naso-pharyngés est comparable à celle des personnes symptomatiques en début d'infection [9, 25].

A noter que la capacité d'isolement du virus en culture à partir des prélèvements respiratoires diminue à partir de la première semaine parallèlement à la mise en place de la séroconversion [20].

En ce qui concerne le sang et les selles, le caractère infectieux du virus détecté dans ces prélèvements n'est pas avéré, même quand les charges virales sont élevées, et la transmission du virus SARS-CoV-2 par le sang ou les fèces n'a pas été documentée [20, 26, 27].

b) Autres techniques

D'autres méthodes de détection du génome viral ou des particules virales, fondées sur d'autres principes, pouvant être plus rapides ou utilisables au lit du patient et dont la sensibilité doit être évaluée de façon rigoureuse, sont disponibles ou en développement [28].

Certains tests moléculaires technologiquement avancés, permettent d'obtenir un résultat en environ une heure. Ils sont faciles à mettre en œuvre, ne nécessitent pas de personnel spécialisé et peuvent être installés en dehors de laboratoires de biologie médicale. Ces tests commerciaux sont en cours de commercialisation (Easycov®) pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. Leur principale limite reste la difficulté à les utiliser à grande échelle, ce qui les réserve plutôt à des situations de déploiement de proximité d'urgence.

A l'instar de ce qui existe pour d'autres virus respiratoires (virus grippaux, virus respiratoire syncytial, ...), il serait possible d'envisager l'existence de tests de diagnostic rapide (TDR) destinés à détecter des antigènes de SARS-CoV-2 [29]. Le principal écueil de ces tests est leur manque avéré de sensibilité par rapport aux tests moléculaires. Cependant, dans le cadre du SARS-CoV-2, ce type de test pourrait permettre d'identifier rapidement des sujets présentant des charges virales élevées que l'on désigne sous le terme de « super-contaminateurs », notamment dans les services d'urgence ou parmi les personnels soignants afin de prévenir les départs d'épidémie. A ce jour, ces tests antigéniques rapides ne sont pas commercialisés et leur pratique n'est pas recommandée en usage clinique.

Contrairement à la plupart des virus émergents (virus Zika, virus Ebola, virus Chikungunya, ...), le SARS-CoV-2 est un virus relativement facile à cultiver en culture cellulaire. Une lignée continue particulièrement utilisée est la lignée Vero E6 issue de reins de singe vert [30]. Compte tenu du risque biologique de ce virus (caractère transmissible, responsable d'infections sévères chez l'homme, absence de thérapeutique efficace et de prophylaxie de ce virus), sa culture doit impérativement se faire en laboratoire de niveau de confinement LSB3. L'isolement en culture est réalisé essentiellement à des fins de recherche et n'a pas sa place dans la pratique biologique de diagnostic au quotidien.

c) Indications de la détection moléculaire de l'ARN du SARS-CoV-2 sur prescription médicale

- A visée diagnostique et thérapeutique :
  - Toute personne présentant des signes cliniques évocateurs du Covid-19, quelles que soient les modalités de prise en charge : hospitalière, en ambulatoire ou en établissements médico-sociaux (EMS).
  - Suivi de l'excrétion virale chez les patients ayant présenté une forme grave d'emblée ou secondairement.
  - Suivi de l'excrétion virale pour guider le traitement en réanimation.
- A visée diagnostique et épidémiologique
  - Toute personne contact à risque d'un cas confirmé 7 jours après le dernier contact avec le cas et si le cas et la personne contact ont été séparés durant ces 7 jours [31].
- A visée préventive
  - Donneurs d'organes, de tissus ou de cellules souches hématopoïétiques.
  - Patients asymptomatiques 24 heures à 48 heures avant une hospitalisation (cf. chapitre prévention du rapport) :
    - o présentant une comorbidité à risque de forme grave de Covid-19.
    - o soumis à des gestes invasifs (chirurgie programmée avec exposition ou ouverture des voies respiratoires, chirurgie majeure à risque opératoire ou post-opératoire) ou de thérapies (chimiothérapie neutropéniante) pour lesquelles la survenue de Covid-19 pourrait avoir des conséquences graves.
    - o ayant été en contact avec un cas de Covid-19 avéré dans les 7 jours précédents l'hospitalisation.
  - Exploration de portage de SARS-CoV-2 au sein de collectivités fragilisées et fermées (dont EMS, Établissements pour handicapés).

Pour tout patient hospitalisé (hospitalisation programmée), l'HAS préconise que le dépistage par RT-PCR est souhaitable, au regard des possibilités organisationnelles [32].

La recherche de l'ARN du SARS-CoV-2 se fait dans la majorité des cas au niveau des voies respiratoires supérieures (à partir de prélèvements naso-pharyngés), des voies aériennes inférieures (aspiration bronchique, LBA) suivant la situation clinique.

L'interprétation de la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans d'autres liquides biologiques (selles, sang), qui a été documentée lors de persistance virale prolongée, doit se faire en fonction de l'âge du patient et de la gravité du tableau clinique.

2.2.2 Sérologie :

a) Réponse immune (IgG ; IgA ; IgM)

Comme pour toute infection, le Covid-19 active chez l'hôte les cellules responsables de l'immunité innée avec la production de cytokines pro-inflammatoires dont IL-1ß, IL-6, TNF∝ et la réponse adaptative cellulaire de type T et humorale de type B responsable de la défense de l'hôte contre l'agent infectieux. Suivant la gravité des cas cliniques, il a été montré que le nombre de lymphocytes T CD4+, CD8+ et B impliqués dans la réponse était moindre dans les formes graves par comparaison aux formes plus modérées, ce qui a un impact sur la réponse anticorps [33].

La qualité de la réponse humorale en fonction des isotypes IgA, IgM, IgG a été évaluée suivant l'évolution clinique, la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par RT-PCR et les antigènes viraux ciblés dans les tests sérologiques utilisés [34].

La majorité des tests sérologiques est basée sur la détection des anticorps (Ac) vis-à-vis de la protéine externe Spike (S) et de la protéine interne N (nucléoprotéine).

b) **Cinétique de la réponse humorale** (figure 1)

La cinétique de production des Ac anti SARS-CoV-2 a été essentiellement documentée par la détection des IgG et des IgM. Il a été cependant montré dans quelques études que la détection des IgA est contemporaine à celle des IgM, en moyenne 5 jours après l'apparition des signes cliniques (3 à 6 jours), avec un taux de séroconversion de 90 % à 100% de J 15 à J 21 [34, 35]. La détection des IgM et des IgG est observée entre J5 et J14 après le début des signes cliniques avec un délai médian de 5 à 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG et les IgA [16,20, 34, 36-40].

Les Ac dirigés contre la protéine N sont détectés plus précocement que les Ac dirigés contre la protéine S. Ces derniers sont bien corrélés avec la présence d'Ac neutralisants [39].

La cinétique de la réponse humorale varie selon plusieurs facteurs et des titres élevés sont généralement atteints plus rapidement dans les formes sévères de Covid-19. Cependant un titre élevé d'Ac n'est pas toujours associé à la clairance du virus et il est indépendamment associé à la gravité clinique lors d'analyse multivariée [20, 38].

Ainsi, la détection en parallèle de l'ARN viral et des Ac améliore la sensibilité du diagnostic de la maladie Covid-19 au-delà de la première semaine d'évolution [38].

Chez les personnes pauci-symptomatiques prélevées dans le cadre d'investigation de cas groupés, deux semaines environ après des signes évocateurs de Covid-19, le taux de séropositivité était en moyenne de 32 % (27 – 37 %) selon les tests utilisés [39].

Chez des personnels hospitaliers atteints de formes mineures d'infection par le SARS-CoV-2, des Ac neutralisants ont été détectés dans 79 %, 92 % et 98 % des échantillons prélevés, respectivement 13-20, 21-27 et 28-41 jours après le début des symptômes [41].

La réponse humorale semble limitée dans le temps avec la baisse du titre des Ac de type IgG et des Ac neutralisants observés 2 à 3 mois après l'infection, ceci est observé plus spécifiquement chez des personnes ayant présenté des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (figure ci-dessous) [42, 43].

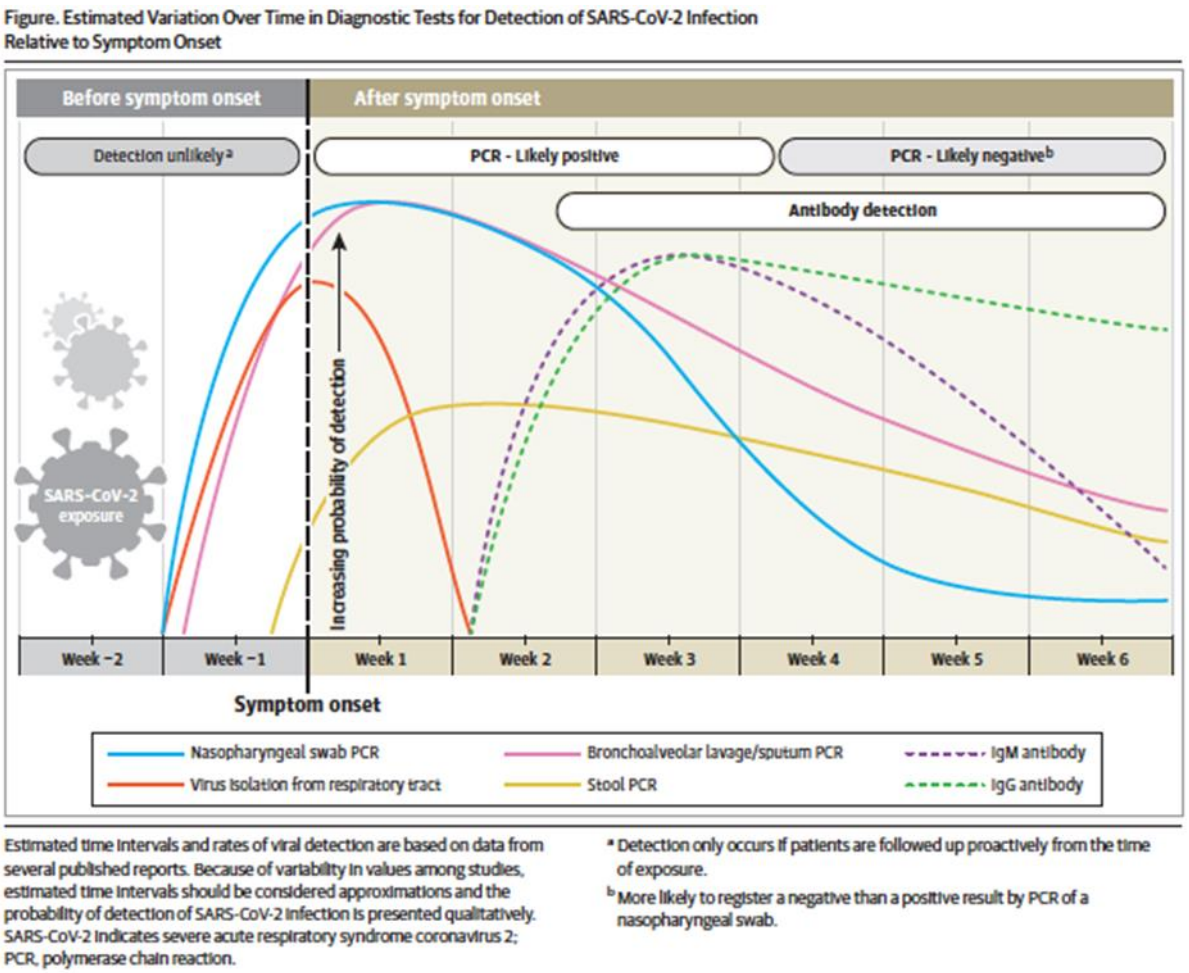


Figure 1 : cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection à SARS-CoV-2

Schéma adapté de Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 JAMA. 2020 May 6. Doi 10.1001/jama.2020.8259. DOI:10.1001/jama.2020.8259

c) Caractère protecteur des anticorps détectés

Il est actuellement prématuré, compte tenu du caractère récent du Covid-19, de déterminer le niveau de protection (durée de protection, titre des Ac neutralisants pour assurer cette protection). Plusieurs études permettent d'indiquer que les Ac détectés chez des personnes ayant guéri du Covid-19 sont neutralisants et apparaissant 7 à 15 jours après le début des signes cliniques [37, 39, 44]. Le titre des Ac neutralisants n'est pas corrélé à la durée de la maladie, en revanche le titre est plus élevé chez les patients âgés de 50 ans et plus. La réponse neutralisante varie également en fonction de la symptomatologie avec un taux de séropositivité plus faible chez les personnes pauci-symptomatiques dans les 15 jours après le début des symptômes mais comparable après un mois [39, 41, 42].

d) Enquêtes séro-épidémiologiques

Des études séro-épidémiologiques ont débuté dans quelques pays d'Europe et aux États Unis. La séroprévalence déterminée chez les donneurs de sang à partir d'échantillons prélevés au cours de la circulation du virus (février à avril 2020) a été évaluée entre 1 à 3,5 % [39, 45-47]. En Allemagne, une enquête sérologique conduite autour de cas dans une zone de haute densité virale, indique que le taux de positivité est de 14 %. En

France, afin de déterminer la proportion de personnes infectées, une vaste enquête séro-épidémiologique est conduite en collaboration avec Santé publique France (promoteur de l'étude), le CNR des virus des infections respiratoires, les laboratoires Cerba et Eurofins Biomnis à partir de sérums recueillis avant, pendant, et après le confinement [48]. Cette enquête va permettre de déterminer le profil sérologique en population.

e) Modalités et performances des tests sérologiques pour la détection des anticorps anti SARS-CoV-2

La majorité des tests sérologiques est basée sur la détection des Ac vis-à-vis de protéines hautement immunogènes : la protéine externe Spike (S), la fraction de celle-ci ciblant le récepteur (RBD), la protéine interne N (nucleoprotéine). Les tests sérologiques sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et donc soumis à la réglementation européenne et à l'obligation de marquage CE en cas de commercialisation [49]. Les trousses sérologiques se répartissent en des tests unitaires de type de diagnostic rapide (réponse qualitative positive ou négative), des tests immunoenzymatiques (ELISA) automatisables, permettant de traiter un grand nombre d'échantillons. Les tests type LIFA (*Lateral Flow immunoassays*), LIPS (*Luciferase Immunoprecipation assay*), S-Flow assay sont utilisés en recherche clinique.

Les tests qui permettent de détecter la présence d'Ac susceptibles de neutraliser le virus, sont soit des tests de pseudo-neutralisation évaluant l'inhibition de la transduction de cellules exprimant le récepteur viral par des pseudo-types lentiviraux porteurs de la protéine S du SARS-CoV-2, soit des tests évaluant la neutralisation du SARS-CoV-2 *sensu stricto* par inhibition de la multiplication virale ou par réduction de la formation des plages de lyse. Il existe une très bonne corrélation entre tests de neutralisation et tests de pseudo-neutralisation. Ces tests qui nécessitent la culture de cellules et pour les tests de neutralisation *sensu stricto*, la manipulation du SARS-CoV-2 infectieux en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 sont actuellement utilisés uniquement en pratique de recherche [39, 50].

Plus de 100 tests sérologiques ont un marquage de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour leur pratique aux États Unis et CE pour l'Europe. Les principes et l'évaluation de ces tests : sensibilité, spécificité dont la recherche de réactions croisées avec d'autres infections à coronavirus) sont accessibles via le lien : [51].

En France, les performances des tests sérologiques utilisables pour la pratique clinique sont évaluées par le CNR des virus des infections respiratoires. Les critères de validation et la liste des tests dont la commercialisation est autorisée sont accessibles sur le site du Ministère en charge de la santé.

L'interprétation du résultat dépend de la prévalence de l'infection dans la population, ce qui conditionne la valeur prédictive positive (VPP) [52]. Dans la mesure où la VPP de la sérologie est dépendante de la prévalence du Covid-19 dans la population étudiée, il n'est pas pertinent de pratiquer des tests sérologiques systématiques lorsque la circulation virale est faible.

f) Les indications du diagnostic sérologique

La place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19 est en cours de développement. L'OMS recommande la pratique des tests sérologiques dans le cadre d'enquêtes séro-épidémiologiques [53]. Aux États-Unis, les indications sont essentiellement professionnelles (professionnels de santé, tout professionnel selon le niveau d'exposition, en contact avec des personnes fragiles), personne à risque de faire des formes graves, enquêtes séro-épidémiologiques [54].

En France, les indications du diagnostic sérologique permettant de détecter les IgG, les IgM ou les Ig totales ont été définies par la HAS [55], à la date du 1er mai 2020 pour les

tests automatisables ELISA [56] et, à la date du 14 mai 2020 pour les tests sérologiques rapides [tests diagnostiques rapides (TDR), tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et autotests] [57].

Ces indications sont les suivantes :

- Enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique ;
- Diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, en cas de tableau clinique ou scannographique évocateur et de RT-PCR négative[2] ;
- Diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes ;
- Diagnostic initial de patients symptomatiques sans signe de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif ;
- Diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signes de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes ;
- Diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signes de gravité diagnostiqué cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR et ce depuis la mise en place de la phase 2 (à partir de la semaine 10 2020) ;
- Détection d'AC chez les professionnels soignants non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale ;
- La détection d'AC chez les personnels d'hébergement collectif non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale (cela concerne les établissements sociaux et médico sociaux : EHPAD, foyers d'hébergements pour adultes et enfants en situation de handicap, centres d'accueil de migrants, etc. ; les prisons ; les casernes militaires et des pompiers ; les résidences universitaires ; les internats).

Dans son rapport d'évaluation, la HAS indique également que les tests sérologiques ne sont indiqués que pour le suivi de la maladie Covid-19, et non pour le dépistage systématique chez les personnes asymptomatiques avec toutefois deux cas particuliers : chez les patients avec une chirurgie programmée à haut risque (indications en cours de validation par les sociétés savantes concernées mais pour la SPILF et la SFAR, il n'y a pas d'indication à la sérologie) et chez les femmes enceintes.

Le rapport d'évaluation des tests sérologiques rapides [57] reprend les mêmes indications que pour les tests ELISA automatisables **sous réserve de performances cliniques supérieures ou égales à celles définies par la HAS dans son cahier des charges.**

En outre, la HAS rappelle que les TROD ne peuvent se substituer aux examens de biologie médicale réalisés en laboratoires de biologie médicale (LBM) et qu'un résultat

[2] Chez l'enfant, ce peut être le cas dans les tableaux secondaires hyperinflammatoires (*Paediatric Inflammatory Multisytem Syndrome*)

positif devra être confirmé par un test sérologique réalisé en LBM. Enfin, la HAS considère l'utilisation des autotests comme encore prématurée à ce jour.

La liste des tests sérologiques validés par les autorités de santé est disponible sur la plateforme du Ministère des solidarités et de la santé [58] et les conditions de la validation des tests sont rappelées dans le document [59].

Dans son avis du 20 mai 2020, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription des tests sérologiques SARS-CoV-2 sur la liste des actes remboursés par l'assurance maladie [60].

2.3 Infection virale prolongée

Depuis la mise en place de la surveillance et du suivi des patients atteints de Covid-19, des stratégies permettant de définir une guérison virologique associée à la guérison clinique ont été proposées. Alors que la circulation du virus n'était pas épidémique, il était proposé de retenir chez une personne infectée le critère de guérison clinique avec négativité de la détection du SARS-CoV-2 sur 2 prélèvements respiratoires à 48 heures d'intervalle (avis du 5 mars 2020 du HCSP sur la prise en charge des cas confirmés [61]. Ces critères de guérison sont désormais cliniques et non virologiques [62].

Par ailleurs, il a été observé pour certaines personnes, outre la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons respiratoires, une détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les selles, dont la durée pouvait être plus longue que celle retrouvée dans les prélèvements respiratoires. Enfin, il a été rapporté plusieurs cas de patients ayant présenté des infections cliniques modérées pour lesquels une re-positivation de la RT-PCR au niveau des prélèvements respiratoires a été observée quelques jours voire plusieurs semaines, après négativation, parfois accompagnée de réapparition de signes cliniques respiratoires. Dans l'étude de Young et al. [63], la détection était parfois intermittente, avec des valeurs de Ct très élevées, suggérant une faible quantité d'ARN et une vraisemblable absence de contagiosité [63]. Ces cas de détection intermittente pour des formes modérées sont aussi rapportés dans une étude pour 15 des 70 patients suivis par des prélèvements naso-pharyngés séquentiels dont un cas positif 45 jours après le début des symptômes [64]. L'interprétation des auteurs est que les résultats des tests RT-PCR négatifs sont des « faux-négatifs ». Toutefois, les auteurs n'indiquent pas que le virus détecté était infectieux et évoquent plutôt une « détection d'ARN prolongée ». De même, une autre étude conduite chez 56 patients guéris, a montré la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 jusqu'à 5 semaines après le début des signes cliniques, avec parfois alternance de détections négatives et positives [64]. Une détection prolongée a également été retrouvée dans des clusters familiaux, avec la persistance de la détection de l'ARN viral parfois supérieure à 35 jours, avec certains cas de re-positivation sur des durées brèves [65]. Cette situation a été également décrite chez 4 professionnels de santé qui, après une quarantaine et une guérison clinique (12 à 35 jours), ont été à nouveau détectés positifs (détection de l'ARN SARS-CoV-2 dans les échantillons oro-pharyngés, sans notion de charge virale ni de valeurs de Ct) 4 à 5 jours plus tard, tout en restant asymptomatiques [18].

Cette détection prolongée est aussi rapportée dans les selles, mais sans corrélation avec un risque direct de contamination. L'excrétion d'ARN dans les fèces est particulièrement présente chez les enfants [66, 67].

Deux études ont réalisé des explorations afin de déterminer si des données immunologiques pouvaient expliquer ces mécanismes de nouvelle détection du SARS-CoV-2 après une phase d'éclipse.

La première étude conduit sur 378 patients guéris du Covid-19 a montré que 10% d'entre eux présentaient une détection du génome viral supérieure à 30 jours alors qu'ils étaient

asymptomatiques, et que leurs réponses en Ac IgM étaient très élevées au-delà de la 9ème semaine post-infection [68]. L'autre étude concernant un nouveau-né chez qui la détection du virus a persisté de manière prolongée (49 jours), a montré que l'enfant avait une réduction du nombre des lymphocytes CD4+ and CD8+ T circulants. La sévérité de la maladie pourrait être liée à une moindre réponse immune en lymphocytes T CD4+ and CD8+ T circulants. [69].

L'ensemble de ces données suggère qu'il s'agit de cas de détection prolongée du SARS-CoV-2, à des niveaux faibles pouvant expliquer une alternance de détection positive et négative de l'ARN du SARS-CoV-2. En effet, lorsque les valeurs de Ct sont disponibles, celles-ci sont très élevées (faible quantité d'ARN) dans les échantillons interprétés comme positifs, c'est à dire à la limite de la détection.

Néanmoins, des cas de « récurrence » à la fois clinique et virologique ont été décrits [70-72].

Ces épisodes suggèrent que le virus pourrait persister dans un réservoir (site sanctuaire) comme cela est décrit pour des coronavirus animaux et a pu être évoqué pour d'autres infections virales (Ebola par exemple). En cas de réponse immunitaire partiellement défaillante, une reprise du processus infectieux pourrait se produire selon différents facteurs (de l'hôte, du virus, du statut immunitaire) qui restent à documenter. Il n'y a à ce jour aucun argument pour dire qu'il s'agit de nouvelles infections comme cela a été documenté pour les coronavirus saisonniers [73]. L'analyse des séquences des virus retrouvés au cours de ces deux épisodes cliniques successifs permettra de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Résumé

L'interprétation de la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 a été documentée dans la majorité des cas grâce aux observations réalisées chez les personnes symptomatiques. Le virus peut être détecté dans les voies respiratoires quelques jours avant le début des signes cliniques, pour persister au-delà de 4 semaines, voire 8 à 9 semaines (documenté lors de forme grave d'infections à SARS-CoV-2) et alors que les anticorps sont présents. Toutefois, à distance de la guérison clinique, il semble que les quantités d'ARN détecté dans les échantillons respiratoires tardifs soient trop faibles pour constituer un risque de transmission. Une détection d'ARN viral prolongée est aussi fréquemment retrouvée dans les selles (notamment chez les enfants), sans corrélation avec la sévérité de la maladie Covid-19, ni de notion de transmission fécale documentée.

La détection des Ac IgA, IgM, IgG est observée dans moins de 40% des cas au cours de la première semaine suivant l'apparition des signes pour atteindre près de 100% à J15. Les Ac produits ont une activité neutralisante mais d'autres données sont nécessaires pour déterminer le titre d'anticorps neutralisants conférant une protection et la durée celle-ci.

Références bibliographiques

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26:450-452
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5:536-544.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-273
4. Hoffmann M , Kleine-Weber H , Schroeder et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016
5. Walls A, Park Y, Tortorici A Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058..
6. Ou X, Liu Y, Lei X et al . Characterization of Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 on Virus Entry and Its Immune Cross-Reactivity With SARS-CoV. Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
7. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;10.1038/s41591-020-0868-6
8. Shang J, Ye G, Shi K. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 2020, March 30. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y)
9. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;10.1038/s41591-020-0869-5
10. Wertheim JO. A glimpse into the origins of genetic diversity in SARS-CoV-2. Clin Infect Dis. 2020;ciaa213
11. Sheikh JA, Singh J, Singh H, et al. Emerging genetic diversity among clinical isolates of SARS-CoV-2: Lessons for today [published online ahead of print, 2020 Apr 23 Infect Genet Evol. 2020;104330]
12. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. Euro Surveill. 2020;25(9):pii=2000152
13. Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/ac_rt-pcr_sars_cov2_cd_20200306_visasj_v2_post_cd.pdf [consulté le 18/07/2020]
14. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Jama. 2020
15. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A review of salivary diagnostics and its potential implication in detection of COVID-19. Cureus. 2020;12:e7708
16. To K K-W, Tsang O T-Y, Leung W-S 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; S1473-S3099. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-
17. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, et al. Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19. J Clin Microbiol. 2020;58:e00297-20

18. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H. Positive RT-PCR Test results in patients recovered from COVID-19. JAMA. 2020;323:1502-1503

19. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 10 juin 2020 relatif à la conduite à tenir face à un résultat de RT-PCR positif chez une personne ayant des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=886

20. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2196-x

21. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099-30232-2

22. Shen H, Wang X, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020;9:833-83

23. Nandini S, Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259

24. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. Clin Infect Dis. 2020;ciaa345.

25. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020;382:1177-9

26. Hellewell J, Munday J, Funk S. The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis. Preprint article; doi: 10.12688/wellcomeopenres.15718.1.

27. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020;9:386-389. published online ahead of print, 2020 Mar 23. Nat Biotechnol. 2020;10.1038/d41587-020-00010-2

28. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):747-756. doi:10.1080/22221751.2020.1745095

29. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. Nat Biotechnol. 2020;10.1038/d41587-020-00010-2

30. Harcourt J, Tamin A, Lu X, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with 2019 Novel Coronavirus Disease, United States. Emerg Infect Dis. 2020;26(6):10.3201/eid2606.200516

31. Stratégie du contact-tracing : SpF : CAT devant un cas possible d'infection SARS CoV-2, mise à jour 07/05/2020

32. HAS 14 mai 2020 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/ac_2020_0032_avis_depistage_hospitalier_tr_pcr_cd_2020_05_14.pdf

33. Chen G et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019J Clin Invest. 2020;130(5):2620-2629. https://doi.org/10.1172/JCI137244.

34. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis, DOI: 10.1093/cid/ciaa310

35. Etudes sérologiques par les équipes des CHU Pitié salpétrière et Bichat présentées dans le tableau de l'annexe 4 de l'avis relatif à l'utilisation thérapeutique du plasma de convalescent (https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815)

36. Amanat F et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037713v2.full.pdf

37. OKBA NMA, Muller MA, Li W, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. Emerg Infect Dis,. 2020 Apr 8;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200841

38. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020

39. Grezlak L, et colls. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020.04.21.20068858; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858

40. Jin et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019; International Journal of Infectious Diseases 94 (2020) 49–52 https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.065

41. Fafi-Kremer et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France ,medRxiv 2020.05.19.20101832; doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832

42. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 2020

43. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 JAMA. 2020 May 6. Doi 10.1001/jama.2020.8259. DOI:10.1001/jama.2020.8259

44. Wu F, et coll. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 1 patient cohort and their implications. MedRxiv. Posted April 20, 2020. doi : 10.1101/2020.03.30.20047365

45. Thompson et al. Neutralising antibodies to SARS coronavirus 2 in Scottish blood donors - a pilot study of the value of serology to determine population exposure. 10.1101/2020.04.13.20060467

46. Bendavid E et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California; https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20062463v2,

47. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – ninth update, 23 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020.

48. https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-Fet-enquetes/COVID-19-une-etude-pour-connaitre-la-part-de-la-population-infectee-par-le-coronavirus-en-france

49. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mise sur le marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMIA/DMDIV). Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/(offset)/0 [consulté le 18/07/2020]

50. Ranawaka et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. Euro Surveill. 2020;25(16):pii=2000421. https://doi.org/10.2807/1560-7917. ES.2020.25.16.2000421

51. https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html# (consulté le 05/05/2020)

52. Clapham H et al. Emerg Infect Dis 2020 Seroepidemiologic study designs for determining SARS CoV-2 transmission and Immunity, 2020 Vol 26,N° 9

53. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations.

54. Center for health security. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States. Disponible sur : https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/developing-a-national-strategy-for-serology-antibody-testing-in-the-US

55. Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19.Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19 [consulté le 18/07/2020]

56. Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_COVID-19.pdf [consulté le 18/07/2020]

57. Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3184551 [consulté le 18/07/2020]

58. Ministère des Solidarités et de la santé. TESTS COVID-19. Guider votre choix parmi les 160 tests Covid-19 du marché. Disponible sur : https://covid-19.sante.gouv.fr/tests [consulté le 18/07/2020]

59. Ministère des Solidarités et de la santé. Validation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 par un examen sérologique. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19__plateforme-liste-validation-dispositifs-medicaux-diagnostic-in-vitro.pdf. [consulté le 18/07/2020]

60. Haute autorité de santé. Avis n° 2020.0033/AC/SEAP du 20 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/avis_n_2020.0033acseap_du_20_mai_2020_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relatif_a_linscription_sur_la_liste_des_actes.pdf. [consulté le 18/07/2020]

61. Avis du 5 mars 2020 du HCSP relatif à la prise en charge des cas confirmés https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771

62. Avis du 16/03/2020 relatif aux critères cliniques de sortie d'isolement des patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=781

63. Young BE et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 Mar 3;323(15):1488-94

64. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. J Med Virol. 2020 Apr 9. doi: 10.1002/jmv.25855.

65. Song R, Han B, Song M, Wang L, Conlon CP, Dong T, Tian D, Zhang W, Chen Z, Zhang F, Shi M, Li X. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China. J Infect. 2020 Apr 23:S0163-4453(20)30229-2

66. Wu Y, Guo C, Tang L et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):434-435

67. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang WD, Tong JN, Song XF, Wing-Kin Wong G, Xing QS. J Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 28:S1684-1182(20)30081-5. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.021

68. Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. J Med Virol. 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25952

69. Qiu L, Jiao R, Zhang A, et al. A Typical Case of Critically Ill Infant of Coronavirus Disease 2019 With Persistent Reduction of T Lymphocytes. Pediatr Infect Dis J. 2020 May 1. doi: 10.1097/INF.0000000000002720. Online ahead of print.

70. Loconsole D, Passerini F, Palmieri VO, et al. Recurrence of COVID-19 after recovery: a case report from Italy. Infection2020

71. Ravioli S, Ochsner H, Lindner G. Reactivation of COVID-19 pneumonia: A report of two cases. J Infect 2020

72. Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. J Infect. 2020

73. Galanti, M., and Shaman, J. (2020). Direct observation of repeated infections with endemic coronaviruses.MedRxiv. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082032v1

3 Transmission

3.1 Gouttelettes

La transmission des maladies infectieuses par voie aérienne implique principalement la toux et les éternuements qui conduisent à l'émission de gouttelettes, certaines visibles à l'œil nu, d'autres non. On a montré par ailleurs que la parole normale produit également de grandes quantités de particules, trop petites pour être visibles à l'œil nu, mais assez grandes pour transporter une variété d'agents infectieux transmissibles. Le taux d'émission de particules lors de la parole normale est positivement corrélé à l'intensité sonore (amplitude) de la vocalisation, allant d'environ 1 à 50 particules par seconde (0,06 à 3 particules par cm^3) pour des amplitudes faibles à élevées, quelle que soit la langue parlée (anglais, espagnol, mandarin ou arabe) [1]. En ce qui concerne la toux, la taille des particules émises est majoritairement inférieure à 2 µm (particules bronchiques). L'air expiré contient plus de 95% de particules submicroniques. Cependant, en masse, ce sont les particules les plus grosses qui sont prépondérantes [2]. L'évolution de la taille des particules émises varie selon la température et l'hygrométrie. Ainsi, ces particules peuvent rapidement se dessiquer et atteindre un diamètre aérodynamique moyen leur permettant de rester en suspension dans l'air [3].

En absence de masque, les gouttelettes les plus grosses vont suivre des trajectoires balistiques et se déposer sur les surfaces à proximité immédiate de l'émetteur tandis que celles de diamètre plus faible se mélangent à l'air ambiant ce qui provoque l'évaporation rapide de l'eau et laisse en suspension un résidu sec formé des éléments non volatils présents dans la goutte initiale. La taille des résidus secs mis en suspension est donc très dépendante de la composition initiale des mucus ou de la salive [1] et il a été mesuré un diamètre aérodynamique géométrique moyen compris entre 0,7 µm et 1,25 µm pour les résidus émis en respirant ou en parlant [1].

La présence de virus (coronavirus, virus de la grippe et rhinovirus) dans les exhalaisons a été détectée par Leung et al. (2020) dans les particules collectées à la fois pour des diamètres supérieurs et inférieurs à 5 µm et ils ont montré que le port d'un masque chirurgical diminuait la détection de virus dans les échantillons collectés [4].

Concernant le SARS-CoV-2, la transmission du virus se fait à partir de personnes déjà infectées, malades ou porteuses asymptomatiques du virus à partir de la transmission directe de particules émises lors de la toux, de l'éternuement ou simplement en parlant. Une personne infectée émet des gouttelettes qui sèchent très rapidement pour former des résidus secs qui contiennent les protéines et les sels minéraux qui se trouvent dans la salive ou dans le mucus trachéal et bronchique (en fonction du site d'émission) et qui contiennent les particules virales. Les taux d'émission pour les résidus secs sont faibles (par exemple une personne qui parle émet entre 1 et 50 particules par seconde pour des particules de diamètre aérodynamique entre 0,5 micron et 20 microns).

3.2 Aérosols

La question est de savoir si dans l'environnement extérieur une personne infectée peut émettre un aérosol capable de se diffuser à une distance supérieure à 1 à 2 mètres correspondant à la distance qui fait l'objet des mesures de distanciation physique. Un aérosol infectieux est un ensemble de particules chargées de pathogènes dans l'air. Les particules constituant l'aérosol peuvent se déposer sur une surface, une personne ou être inhalées par celle-ci. La transmission par aérosol est biologiquement plausible lorsque i) des aérosols infectieux sont générés par une personne contagieuse, ii) l'agent pathogène reste viable dans l'environnement pendant un temps suffisant et (iii) les particules porteuses de l'agent pathogène peuvent atteindre les tissus cibles. Jones et al. [5] proposent une échelle de niveau de preuve, pour chacune des conditions. La plausibilité biologique de la

transmission de l'aérosol est évaluée pour le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) et d'autres virus.

La transmission par aérosols, des particules plus petites que 5 µm, peut également se produire dans des circonstances spécifiques telles que l'intubation endo-trachéale, la bronchoscopie, l'aspiration, la rotation du patient en position couchée ou la déconnexion du patient du respirateur. La réanimation cardiopulmonaire est une autre procédure importante génératrice d'aérosols [6].

Quelques travaux ont étudié la dispersion aérienne du virus générée directement par les patients infectés par le Covid-19. Le plus souvent ces études ont recherché la présence de l'ARN viral dans l'air. D'autres, moins nombreuses, ont cherché à isoler le virus par culture cellulaire. Il faut rappeler que la détection de l'ARN viral n'indique pas nécessairement la présence de virus viable en quantité suffisante pour produire l'infection. Néanmoins, cette détection du matériel génétique viral dans des prélèvements d'air témoigne des caractéristiques aérodynamiques de l'émission oro-pharyngée de particules virales et des possibilités de dissémination du virus par cette voie.

Liu et al. (2020) ont prélevé 35 échantillons d'air dans 2 hôpitaux et des zones publiques à Wuhan [7]. Dans les secteurs hospitaliers, la plus forte concentration d'ARN viral a été trouvée dans les toilettes (19 copies/m^3 d'air) et dans les zones où les équipements de protection respiratoire sont retirés (18-42 copies/m^3 d'air). Par comparaison, dans tous les sites extérieurs, sauf 2, de regroupement de personnes, les concentrations d'ARN viral étaient faibles, inférieures à 3 copies/m^3 d'air. Les auteurs concluent qu'une source de SARS-CoV-2 pourrait être une réémission de particules virales à partir de l'enlèvement de l'équipement de protection respiratoire, du nettoyage des sols et des mouvements d'air produits par le personnel. Toutefois, la remise en suspension dans l'air de particules de taille inhalable peut être difficile [7]. Par contre, les gouttelettes contaminées, déposées sur les surfaces, pourraient se transmettre par les mains à la bouche, le nez ou les yeux sans requérir la voie respiratoire.

Van Doremalen et al. [8] ont évalué le comportement de 2 isolats de coronavirus provenant d'échantillons respiratoires de 2 patients (SARS-CoV Tor2 isolé chez un patient hospitalisé à Toronto en 2003 et SARS-CoV-2 nCoV-WA1-2020 isolé chez un patient aux États-Unis) en conditions expérimentales, sur 4 surfaces de l'hôpital et dans des aérosols préformés (<5µm à 65% d'humidité relative (RH%)). Les 2 coronavirus se sont comportés de la même manière et SARS-CoV-2 est resté viable et infectieux pendant au moins 3 heures en aérosols et 8 heures sur les surfaces (jusqu'à 24 heures sur le carton, soit beaucoup plus longtemps que SARS-CoV), confirmant le rôle potentiel de l'environnement dans leur transmission. Cependant, leurs aérosols ont été générés en utilisant une machine de grande puissance, ce qui ne reflète pas les conditions normales de la toux [9].

Dans une étude récente (en pré-publication) où des prélèvements d'environnement des chambres de patients atteints de Covid-19 ont été réalisés, le SARS-CoV-2 a été retrouvé sur de nombreuses surfaces de dispositifs médicaux et d'effets personnels et dans les échantillons d'air [10]. Les deux tiers des prélèvements d'air (750 litres sur 15 min) réalisés dans les chambres des patients, à des distances variables du patient, mais également des prélèvements d'air réalisés dans les parties communes, en dehors des chambres, ont retrouvé de l'ARN viral. Cette étude va dans le sens d'une diffusion à distance du virus, même si elle ne démontre pas la présence de virus potentiellement infectant à distance.

Dans l'étude de Ong et al. [11] la recherche du virus SARS-CoV-2 dans les échantillons d'air étaient négative. Cependant, on retrouvait des virus SARS-CoV-2 en de nombreux endroits de la chambre d'un patient infecté, jusqu'à la bouche d'aération, les vitres ou la poignée de porte. Ceci confirme ce qui avait été observé avec le SARS-CoV [12].

3.3 Selles

En France, la fréquence de survenue d'une diarrhée a été évaluée à 15% chez des patients adultes consultant en médecine générale en ville pour un tableau d'infection respiratoire aigüe [13] et plusieurs épidémies en Ehpad ont débuté par des cas avec diarrhée précédant les signes respiratoires [14].

Chez les patients hospitalisés, une diarrhée est observée dans 3 % à 10% des cas, et jusqu'à 34 % dans une étude portant sur toute la période d'hospitalisation de patients ayant reçu de multiples traitements [15].

De l'ARN de SARS-CoV-2 peut être détecté à des concentrations élevées dans les selles de personnes atteintes de Covid-19 (jusqu'à 10^7 copies de génome (cg)/g) [16-17]. Cela ne témoigne pas nécessairement d'une réplication virale dans le tube digestif, qui a néanmoins pu être confirmée dans des observations isolées [18]. Ceci laisse supposer que le risque de transmission du SARS-CoV-2 par les selles est plus faible que par les gouttelettes respiratoires ou le manuportage [19]. En particulier, le risque de transmission fécale du virus SARS- CoV-2 n'a pas été documenté [20]. L'ARN du virus a pu être mis en évidence dans les selles de certains patients après la disparition des symptômes [21].

Aucune étude n'a, à ce jour, décrit la présence de virus infectieux dans les selles alors même que sa culture en laboratoire semble ne pas poser problème dans les prélèvements respiratoires. Ainsi, soit le virus infectieux qui se réplique au niveau des voies respiratoires est complétement inactivé lors du passage intestinal (i.e. sels biliaires, pH acide) sans que le génome ne soit dégradé, soit il n'est que partiellement inactivé et se réplique de façon défective au niveau de l'intestin, ce qui expliquerait la difficulté à le cultiver à partir des selles.

3.4 Sang et dérivés

Bien que le risque transfusionnel ne puisse être exclu, aucun cas d'infection à SARS-CoV-2 n'a été rapporté en Chine et en Corée du Sud après administration de produits sanguins provenant d'un petit nombre de donneurs asymptomatiques chez lesquels de l'ARN de SARS-CoV-2 a été détecté. L'ARN de SARS-CoV-2 a été détecté à des titres très faibles (Ct très élevé) chez 4 de 7 500 donneurs asymptomatiques (étude rétrospective pour 5 000 des produits sanguins labiles (PSL) testés) au moment de la collecte de sang [22]. En Corée du Sud, aucun des receveurs de produits sanguins labiles provenant de dons collectés chez 7 donneurs asymptomatiques (ayant fait l'objet d'un diagnostic de Covid-19 postérieurement au don) n'a développé d'infection à SARS-CoV-2, avec un suivi de 19 à 29 jours post-transfusion [23]. Dans la sélection des donneurs, la recherche d'ARN du SARS-CoV-2 dans le sérum prélevé au moment du don était négative pour 6 d'entre eux et non documentée pour le 7ème donneur.

3.5 Autres produits biologiques

Le risque de transmission du SARS-CoV-2 a été évalué à partir de patients présentant une conjonctivite et chez lesquels l'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté, dont un cas de virus infectieux après mise en culture de l'échantillon conjonctival [24, 25]. A ce jour, aucun cas de transmission à partir de larmes de patients présentant des tableaux de conjonctivite n'a été rapporté chez les professionnels de santé, d'autant que le port d'une protection oculaire (lunettes, visière) est recommandé dans l'exercice médical.

Bien que le virus ait été détecté dans les urines avec un caractère infectieux dans un très faible nombre de cas (virus isolé en culture cellulaire), le risque de contamination à partir des urines n'a pas été documenté [26, 27].

3.6 Surfaces

La durée de l'infectiosité du virus dépend de plusieurs paramètres comme le type de support, l'humidité résiduelle, la température, la quantité de liquide biologique et la concentration virale initiale [28].

La stabilité de plusieurs coronavirus [SARS-CoV, MERS-CoV, TGEV (*Transmissible gastroenteritis coronavirus*), MHV (*murine hepatitis virus*)] a été testée en 2020 sur 13 surfaces différentes. Les résultats montrent que les coronavirus testés peuvent persister sur ces surfaces entre 2 heures et 6 jours, moins longtemps si la température ambiante approche des 30°C. La présence de souches viables de coronavirus a pu être détectée jusqu'à 5 jours après pulvérisation sur de l'acier inoxydable, du verre ou de la céramique, de 2 à 6 jours sur le plastique, de quelques heures sur le latex et l'aluminium [28]. Ces observations n'ont pas été confirmées pour le SARS-CoV-2.

La génération expérimentale d'un aérosol de particules virales de SARS-CoV et de SARS-CoV-2, de diamètre aérodynamique inférieur à 5 µm, à une température de 21 à 23°C et 40 % d'humidité relative, montre des durées de persistance moindres sur les surfaces [8]. Le titre viral est fortement réduit après 72 heures sur le plastique, et après 48 heures sur l'acier inoxydable. Les demi-vies médianes d'élimination du SARS-CoV-2 sont d'environ 5,6 heures sur l'inox et de 6,8 heures sur le plastique. Sur le carton, aucune persistance n'a été détectée après 24 heures, et sur le cuivre, après 4 heures. Cette même étude montre que le SARS-CoV-2 reste viable infectieux dans les aérosols jusqu'à 3 heures, avec une demi-vie médiane d'environ 1,1 heure dans des conditions expérimentales d'aérosolisation (réduction de son infectiosité) [8]. Les auteurs concluent à une absence de différence de persistance environnementale entre les deux virus testés.

Ces études permettent la comparaison de la persistance du SARS-CoV-2 sur différentes surfaces et révèlent que le plastique et l'acier inoxydable offrent une plus grande stabilité au virus. Toutefois, elles ne permettent pas d'apporter d'éléments sur la transmissibilité du virus aux personnes qui rentreraient en contact avec ces surfaces contaminées ni sur le caractère aéroporté de la transmission en situation clinique.

Dans l'étude de Santarpia et al. avec des prélèvements d'environnement dans des chambres de patients atteints de Covid-19, du génome de SARS-CoV-2 était retrouvé sur de nombreuses surfaces de dispositifs médicaux et d'effets personnels et dans les échantillons d'air, y compris à distance, témoignant de la contamination potentielle de surfaces éloignées du patient [10].

Ces études soulignent donc la présence et la persistance du virus dans l'environnement, mais des données complémentaires seraient nécessaires pour caractériser la viabilité et le pouvoir infectant des virus persistants compte tenu de la diminution importante de la charge virale. On ne connait pas non plus l'extrapolation qui pourrait en être faite dans les espaces extérieurs urbains.

Concernant l'inactivation du SARS-CoV-2, un guide du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) [29] et l'analyse de 22 études [28] rappellent que les coronavirus humains tels que les SARS-CoV ou MERS-CoV peuvent être efficacement inactivés par des procédures de désinfection des surfaces avec des solutions titrant 62-71 % d'éthanol, 0,5 % de peroxyde d'hydrogène ou 0,1 % d'hypochlorite de sodium avec un temps de contact minimum de 1 minute.

Références bibliographiques

1. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. Scientific Reports. 2019;9: 1–10. doi:10.1038/s41598-019-38808-z
2. Zhu S, Kato S, Yang J-H. Study on transport characteristics of saliva droplets produced by coughing in a calm indoor environment. Building and Environment. 2006;41: 1691–1702. doi:10.1016/j.buildenv.2005.06.024
3. Xie X, Li Y, Chwang ATY, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments–revisiting the Wells evaporation-falling curve. Indoor Air. 2007;17: 211–225. doi:10/fdtgzw
4. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nat Med. 2020 [cited 6 Apr 2020]. doi:10/ggqtgj
5. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. J Occup Environ Med. 2015;57: 501–508. doi:10/f7brmn
6. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. Semple MG, editor. PLoS ONE. 2012;7: e35797. doi:10/ggntpr
7. Liu et al. (2020) Aerodynamics characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak March 8, 2020.
8. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. New England Journal of Medicine. 2020;0: null. doi:10/ggn88w
9. OMS. Modes of transmission of virus causing COVID-19:implications for IPC precaution recommendations. 2020 [cited 7 Apr 2020]. Available: https://www.who.int/publications-detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-COVID-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations
10. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. medRxiv. 2020; 2020.03.23.20039446. doi:10/dqtw
11. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 2020 [cited 6 Mar 2020]. doi:10/ggngth
12. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. J Infect Dis. 2005;191: 1472–1477. doi:10/b7z5g6
13. Souty S, Blanchon T (2020) Surveillance du COVID-19 par les médecins du réseau Sentinelles. IPLESP, Inserm, Sorbonne Université : Paris. 2020
14. Société française de gériatrie et de gérontologie. Enquête PUGG express 2 : « Symptômes du COVID-19 en gériatrie » : Disponible sur : https://sfgg.org/actualites/enquete-pugg-express-2-symptomes-du-covid-19-en-geriatrie [consulté le 18/07/2020]
15. Pan L, Mu M, Yang P et al Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study.Am J Gastroenterol. March 28, 2020
16. Wong SH, Lui RN, Sung JJ (2020) COVID-19 and the Digestive System. J. Gastroenterol. Hepatol. doi: 10.1111/jgh.15047.

17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020; 382(10):929-36.

18. Zhang Y et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory- Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). China CDC Weekly. 2020 ; 2(8) :123- 124

19. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. medRxiv preprint, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502

20. Zhang W et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.

21. Lan L et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2783.

22. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang Lunan, Wang L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations. Emerg Infect Dis. 2020 Jul [date cited]. https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

23. Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification of blood donors. Vox Sang 2020 Apr 2. doi: 10.1111/vox.12925. Online ahead of print

24. Shetty R, D'Souza S, Lalgudi VG. What ophthalmologists should know about conjunctivitis in the COVID-19 pandemic? Indian J Ophthalmol 2020;68:683-7

25. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection ; Ann Intern Med doi:10.7326/M20-1176

26. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Deng K, Lin B, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood,anal swabs and oropharyngeal swabs samples. medRxiv. 2020:2020.02.21.20026179.

27. Jing Sun, Airu Zhu, Heying Li, et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient, Emerging Microbes & Infections, DOI: 10.1080/22221751.2020.1760144

28. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020 Feb 6. pii: S0195-6701(20)30046-3. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.

29. European Centre for disease prevention and control. Disinfection of environments in health care and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. ECDC: Stockholm; 2020.

4 Physiopathologie

4.1 Données immunologiques

La réponse physiologique à une infection virale est générée initialement au niveau cellulaire, le virus étant à même de déclencher plusieurs signaux via l'activation des PRR cellulaires (*Pattern Recognition Receptor*). La présence d'ARN viral au sein de la cellule représente notamment un signal fort de danger qui va déclencher les voies interférons et ses molécules cibles (IRF *Interferon Regulator factors*) ainsi que la voie NFkB. Ainsi les premières lignes de défense sont l'induction des interférons (IFN) de type I et III (IFNα,β et λ) et la production de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement localement de cellules inflammatoires, conduisant ensuite à la production de cytokines proinflammatoires.

La réponse innée à l'infection par le SARS-CoV-2 présente des caractéristiques particulières. En effet des données récentes semblent indiquer que la réponse IFN est déficiente après infection par le SARS-CoV-2 [1] alors même que la production de chimiokines (CCL2, CCL8) et de cytokines proinflammatoires (IL6, IL1RA) reste normale voire exagérée (cf plus loin). De manière intéressante il a également été montré que le récepteur cellulaire du SARS-CoV2, l'ACE2, étant lui-même une protéine de la famille des ISG (*interferon-stimulated genes*) et donc inductible par l'IFN, permettant au virus de détourner la réponse cellulaire et favoriser sa propre réplication [2].

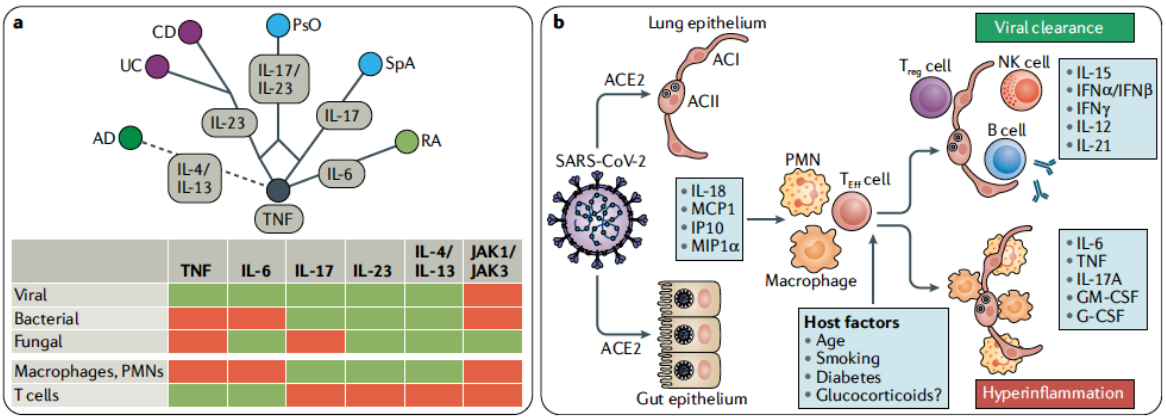
Les formes les plus sévères du Covid-19 et notamment les formes pulmonaires semblent associées à une « tempête cytokinique » telles qu'on les observe dans les réactions systémiques après utilisation de CAR T cells[3] ou dans le syndrome hémophagocytaire [3].

Ainsi chez les patients atteints de Covid-19, des différences significatives dans les niveaux plasmatiques d'IL6 et de CRP qui lui est directement liée - mais également d'autres cytokines comme l'IL1 (et l'IL1RA) ont été observées à différents stades de la maladie avec une expression plus élevée dans les cas graves que dans les cas bénins [4-8]. L'augmentation du taux sanguin de polynucléaires neutrophiles, en lien avec l'inflammation, est également chez les patients atteints de Covid-19 un facteur de mauvais pronostic [9].

De plus, dans les échantillons de biopsie à l'autopsie d'un patient ayant présenté un Covid-19 sévère, l'examen histologique a montré des dommages alvéolaires diffus avec des exsudats fibromyxoïdes cellulaires et des infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitiels suggérant une lésion immunitaire sévère [10].

L'ensemble de ces données laissent entrevoir le Covid-19 comme une maladie avec une composante immunopathologique importante (cf. figure 1) posant un rationnel à l'utilisation de traitement immunomodulateur soit à visée anti virale (IFN de type 1) soit à visée anti inflammatoire (anti IL6, IL1RA, corticoïdes) dans les formes modérées à sévères. L'existence d'une composante immunopathologique semble d'ailleurs être une des caractéristiques des infections à coronavirus responsables de formes graves que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal. L'implication des différentes cytokines dans la physiopathologie de cette maladie et l'impact des différents traitements immunomodulateurs sont synthétisés dans la figure 2

[3] Les CAR-T cells (pour cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) sont des thérapies géniques. Ces nouveaux traitements – utilisés pour le moment en onco-hématologie – sont fabriqués à partir des lymphocytes T du patient qui, une fois modifiés génétiquement et réinjectés, sont capables de reconnaitre et de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Ils sont administrés en une injection unique.(référence CP HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel)



Cytokines utilisées dans les maladies inflammatoires et leur rôle dans l'infection COVID-19.
a | cytokines impliquées dans la pathogénèse des maladies inflammatoires à composante immunologique montrant leur impact en terme de risque infectieux secondaire (le rouge est égal au risque et vert est égal à aucun risque). b | Rôle des cytokines au cours du COVID 19. AC, cellule alvéolaire; ACE2, angiotensin converting enzyme 2; AD, dermatite atopique; CD, maladie de Crohn; JAK, Janus kinase; NK, tueur naturel; PMN, polynucléaires neutrophiles ; PsO, psoriasis; PR, polyarthrite rhumatoïde; SARS - CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; SpA, spondyloarthrite; Cellule TEFF, cellule effectrice T; Cellule Treg, cellule T régulatrice; UC, maladie de Crohn (Scheitt G et al, Nature Rev Immunol, 2020 doi : &0.1038/s41577-020-0312-7)

Schéma adapté de Schett, G., Sticherling, M. & Neurath, M.F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?. Nat Rev Immunol 20, 271–272 (2020). https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7

On dispose de moins de données sur la mise en place de la réponse adaptative anti SARS-CoV-2. L'étude de cette dernière dans les autres infections à coronavirus chez l'Homme peut toutefois apporter des résultats intéressants pour mettre en perspective les premiers résultats obtenus dans le cadre du Covid-19.

Peu d'études ont été effectuées sur la réponse contre les coronavirus responsables d'infections non graves chez l'Homme, souches NL63, 229E (groupe I, alphacoronavirus) et HKU1, OC43 (groupe II, betacoronavirus). On retient que l'immunité mise en place est de courte durée en tout cas lorsqu'elle est appréciée par la mesure du taux d'anticorps s'échelonnant entre 5 mois [11] et 1 an [12] expliquant les cycles d'infection tous les 2 à 3 ans chez l'adulte [13].

Les résultats concernant l'infection par le SARS-CoV sont plus nombreux et sans doute plus pertinents eu égard à la plus grande proximité phylogénique des deux virus, et à la similarité des tableaux cliniques qu'ils induisent. On retrouve dans le cadre du SARS la mise en place d'une réponse anticorps dès J7 [14, 15], atteignant un pic au 4ème mois après le début de la symptomatologie pour redescendre ensuite progressivement. Le pourcentage de sujets encore séropositifs à 6 ans est de moins de 10% [14, 15] ; des anticorps délétères favorisant les lésions pulmonaires typiques de cette infection ont pu être retrouvés dans les modèles vaccinaux chez le macaque [16]. De manière troublante, l'effet délétère observée in vitro avec ces anticorps sur des macrophages en culture (conduisant à leur faire acquérir un profil pro-inflammatoire) a également été observé avec l'utilisation de sérums provenant de patients décédés du SARS mais pas avec du sérum de patients ayant guéri de l'infection [16]. Enfin, le rôle de la réponse T a clairement été démontré dans le modèle d'infection SARS chez la souris, celle-ci étant nécessaire et suffisante pour contrôler la réplication du virus [17]. Chez l'Homme, une réponse T anti SARS-CoV a également été retrouvée et semble persister plus longtemps que la réponse humorale, plus de 10 ans chez certains patients [18]. La présence d'anticorps neutralisants au cours de l'infection par le SARS-CoV a conduit à étudier l'intérêt thérapeutique de l'utilisation de sérums de convalescents. Les études effectuées, si elles n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique majeur, ont permis de s'assurer de la tolérance clinique de l'approche [19].

Une étude vient d'être publiée concernant la réponse T anti SARS-CoV-2 [20] et est résumée dans la figure ci-dessous.

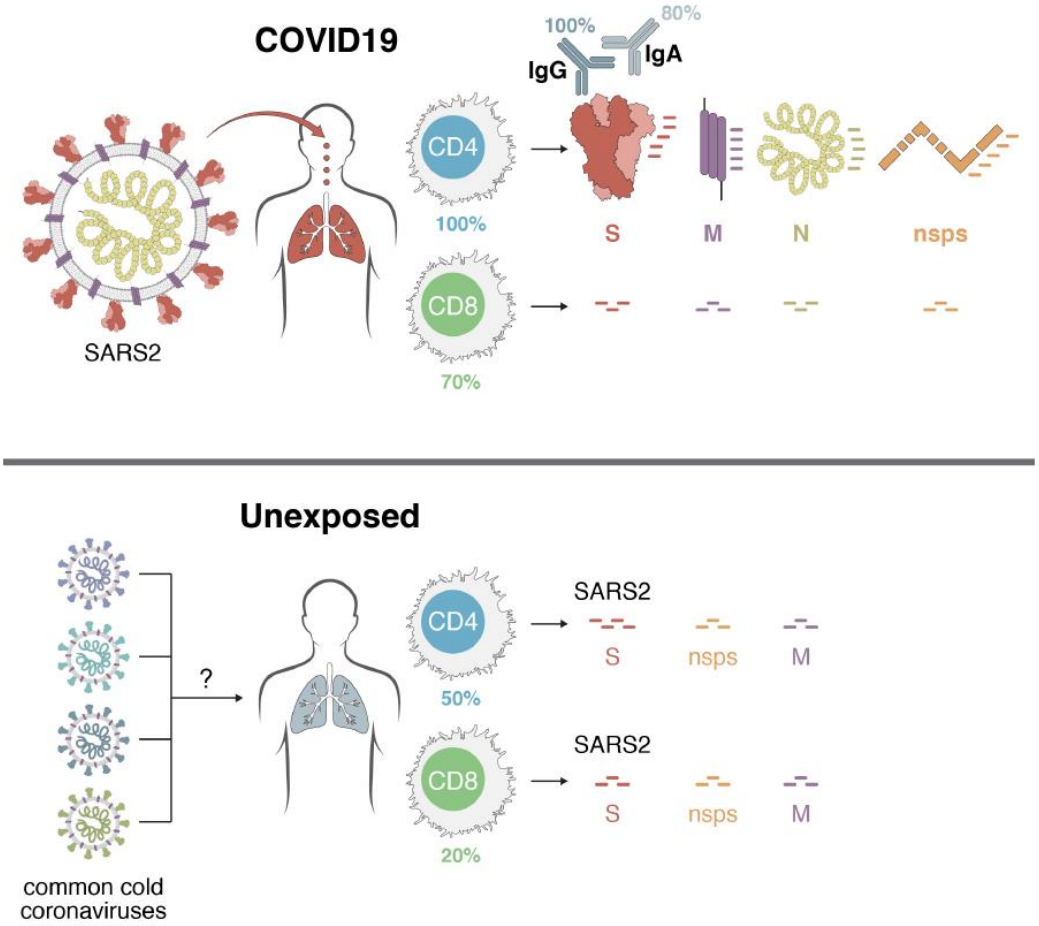


Schéma adapté de Grifoni et al., 2020,Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed IndividualsCell 181, 1489–1501 https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015

Il s'agit d'une étude ne concernant que 20 patients. Cependant, elle montre des résultats intéressants avec des implications en termes de *design* de vaccins et d'évolution de la pandémie dans les années à venir. Tous les patients ont eu une infection Covid-19 confirmée par PCR, et les études ont été réalisées à distance de la phase aiguë (J20-J35), Les auteurs ont retrouvé des réponses T CD4+ chez 100% des patients. Ces réponses couvraient la protéine S mais de manière plus fréquente qu'au cours des autres infections à coronavirus, et également d'autres protéines comme M, N et nsps (cf. figure). Les réponses T CD8+ semblaient un peu moins fréquentes mais présentes toutefois chez 70% des patients. Les réponses T CD8+ étaient également dirigées vers plusieurs protéines, les réponses anti S ne représentant que 26 % de l'ensemble. Ceci conduit à réfléchir à la diversité des antigènes à inclure dans un vaccin, antigènes qui ne devraient pas à se limiter à ceux présents uniquement dans la protéine S. D'autre part, et contrairement à ce qui est observé pour les anticorps, les auteurs retrouvent une réactivité croisée notable de la réponse spécifique T CD4+ anti SARS-CoV-2, et de manière moins importante T CD8+, avec des réponses contre des coronavirus saisonniers (HCoV-OC43 et NL63). On ne connaît pas l'impact de cette réactivité croisée mais, s'il s'avérait qu'elle soit efficace et confère un certain degré de protection contre l'infection ou contre la sévérité de la maladie, alors ceci aurait un impact notable sur le risque de résurgence de nouvelles flambées épidémiques [21]. Une étude

récente, publiée dans la revue *Science*, démontre, au moins dans le modèle macaque et à tout le moins à court terme, que l'infection induite par le SARS-CoV-2 semble protectrice. Dans cette étude, qui a inclus 9 animaux, ceux-ci ont tous présenté, après infection par le SARS-CoV-2, une pathologie, avec cependant des signes cliniques modérés. La charge virale a été retrouvée élevée dans le tractus respiratoire et une réponse adaptative B et T a été mise en évidence. A noter que chez 4 animaux supplémentaires une étude anatomopathologique a mis en évidence des images de pneumopathie interstitielle inflammatoire. De manière intéressante les 9 animaux initiaux ont été réinfectés à J35. Cette réinfection s'est accompagnée chez tous les animaux d'une augmentation très rapide de la réponse anamnestique et d'un contrôle très rapide de la réplication virale avec très peu de signes cliniques, permettant de conclure à l'effet protecteur de la réponse induite après infection [22].

4.2 Risque thrombotique

Plusieurs études montrent une augmentation du risque thrombotique au cours des infections à SARS-CoV-2 et surtout un risque accru de de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [23-28]. Cet excès de risque est particulièrement important à appréhender car tout phénomène embolique pulmonaire peut aggraver la situation respiratoire. La prévention du risque thromboembolique est donc importante à prendre en considération dans ce contexte pandémique pour améliorer le pronostic des patients et alléger la pression sur le système hospitalier.

Cette augmentation du risque de MTEV en cas d'infection à SARS-CoV-2 est particulièrement marquée en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cela pourrait être en partie spécifique du Covid-19 car cette incidence semble plus marquée que dans des SDRA liés à d'autres infections et notamment par d'autres virus comme le virus A(H1N1)pdm09 [26].

4.2.1 Un risque thrombotique particulier d'origine multifactorielle associant :

- Des facteurs de risque habituels de MTEV avec l'obésité particulièrement fréquente dans les formes graves au cours de cette pandémie [29] ainsi que l'âge avancé, la présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou de pathologie cardiovasculaire [30].
- Une stase sanguine en rapport avec une réduction de la mobilité voire une immobilisation totale. D'autres phénomènes de stase et de lésions vasculaires sont en partie liés à la nécessité de maintenir des abords vasculaires notamment dans des vaisseaux proximaux (voie veineuse centrale, épuration extra-rénale, circuit d'oxygénation extracorporel (ECMO)).
- Un syndrome inflammatoire marqué avec notamment une production importante de cytokines qui sont connues pour entrainer des dysfonctions de l'endothélium vasculaire et pour interagir fortement avec l'hémostase [31].
- Un état d'hypercoagulabilité résultant des phénomènes décrits ci-dessus et possiblement en lien avec le SARS-CoV-2. Une élévation marquée et constamment retrouvée des D-dimères plasmatiques en est la traduction biologique la plus évidente. Cet état d'hypercoagulabilité pourrait résulter tout à la fois :
  - d'une activation de l'hémostase primaire (augmentation du facteur von Willebrand) ;
  - d'une activation de la coagulation avec une élévation du Facteur Tissulaire, une réduction d'activité du système de la protéine C avec une génération de thrombine accrue [32] ;
  - d'une réduction de l'activité du système de la fibrinolyse en partie due à une production élevée de PAI1, inhibiteur de l'activation du plasminogène ;

- l'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients [25] ;
- enfin l'atteinte pulmonaire du SARS-CoV-2 semble associer une atteinte alvéolaire non spécifique et une microangiopathie thrombotique [33].

En dehors du risque de MTEV, cet état d'hypercoagulabilité nécessite que les pathologies athérothrombotiques (coronaropathies, accidents vasculaires cérébraux, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et thromboemboliques (valvulopathies cardiaques, fibrillation atriale, …) soient prises en charge de façon optimale sans rupture des parcours de soins habituellement mis en place.

4.2.2 La prise en charge de cette augmentation du risque thrombotique associée au SARS-CoV-2 nécessite de :

- Poursuivre les traitements anti-thrombotiques habituellement prescrits chez ces patients qui présentent fréquemment des antécédents cardiovasculaires.
- Prescrire une thromboprophylaxie de la MTEV pour les patients présentant des facteurs de risque de MTEV et une réduction de mobilité en dehors de toute hospitalisation et quelle que soit la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.
- Prescrire systématiquement une thromboprophylaxie de la MTEV chez tous les patients adultes hospitalisés et ce, quelles que soient leurs comorbidités.
- D'appliquer les stratégies diagnostiques habituellement recommandées en cas de suspicion de MTEV chez les patients ambulatoires (scores cliniques de Wells ou de Genève modifié, D-Dimères, …). Compte tenu de l'incidence élevée de MTEV chez les patients hospitalisés pour symptômes respiratoires, d'éliminer systématiquement tout processus embolique pulmonaire lors de des examens tomodensitométriques réalisés dans ce contexte de Covid-19.

Références bibliographiques

1. Blanco-Melo Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
2. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell. 2020 Apr 27:S0092-8674(20)30500-6. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
3. Pedersen SF, Ho YC a storm is raging. J Clin Invest. 2020 May 1;130(5):2202-2205. doi: 10.1172/JCI137647
4. Chen X, Zhao B, Qu Y et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAaemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20029520
5. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Conti P, JBRHA, 2020 Conti P, Ronconi G, Caraffa A et al.. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Mar 14;34(2):1. doi: 10.23812/CONTI-E
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991
8. Yang Y, Shen C, Li J et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcomedoi: https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975)
9. Zhang B, Zhou X, Qiu Y et al., Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. MedRvix, 2020
10. Xu Z, Shi L, Wang Y,et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18
11. Macnaughton MR. Occurrence and frequency of coronavirus infections in humans as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Infection and Immunity. 1982 Nov;38(2):419-423.
12. Reed SE, The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers, J Med Virol, 1984; 13: 179-93.
13. Monto AS. Medical reviews: Coronaviruses. Yale J Biol Med 1974; 47: 234-
14. Wu LP et al, Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerg Infect Dis 2007;13(10):1562e4
15. Liu W et al, Two- Year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome, J Infect Dis, 2006; 193:792e5
16. Liu L et al, Anti–spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection, JCI Insight, 2019;4(4):e123158
17. Zhao J & Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice, J Virol, 2010; 84: 9318–9325
18. Ng OW et al, Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection, Vaccine, 2016;34(17):2008-14

19. Cheng et al., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2005; Ko J. H. et al. Antivir. Ther. 2018
20. Grifoni et al Targets of T cell responses to SARS-CoV2 coronavirus in humans with cOVID-19 disease and unexposed individuals, Cell, 2020, doi 10.1016/j.cell.2020.05.015
21. Kissler M et al., Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV2 through the post pandemic period Science 2020 10.1126/science.abb5793
22. Chandrashekar A et al *, SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques 10.1126/science.abc4776 (2020).
23. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research 2020.
24. Bikdeli B et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 15.doi: 10.1016.
25. Tang N et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 ;18:1094-1099.
26. Poissy J et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020 Apr 24. doi: 10.1161.
27. Zhang L et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronvirus disease (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factor and outcome. Circulation May 18 Online ahead of print PMID 32421381
28. Helms J et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020 May4: 1-10 PMID 32367170
29. Caussy C et al. Obesity is associated with severe forms of COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 21. doi: 10.1002
30. Reynolds H et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med May 1; 2020
31. Zou H et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and coagulation function. Chin Med J (Engl). 2020.doi: 10.1097
32. Spiezia L et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost. 2020 Apr 21. doi: 10.1055
33. Ciceri F et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020 Apr 15.

5 Anatomopathologie

5.1 Appareil respiratoire

La description des lésions s'est attachée aux lésions pulmonaires. Les données histo-pathologiques disponibles, se résumant à quelques observations obtenues à des temps variables, rapportent, à des degrés divers :

- des dommages alvéolaires (diffus en cas de SDRA), à type d'œdème exsudatif et cellulaire, d'épaississement des parois alvéolaires avec hyperplasie des pneumocytes de type 2 et infiltrat fibroblastique, de membranes hyalines, d'infiltrat inflammatoire volontiers monocytaire, parfois multi-nucléé, et lymphocytaire ;
- des inclusions virales peu fréquentes ;
- des lésions de pneumonie organisée plus ou moins fibrineuse aiguë ;
- de la congestion vasculaire ;
- des lésions endothéliales d'intensité variable [1-3].

5.2 Autres localisations (rein, cœur, peau, etc.)

L'atteinte rénale associée au Covid-19 apparait fréquente et probablement multifactorielle. En termes de présentation, elle peut associer à la fois l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et une protéinurie abondante, voire un syndrome néphrotique. Ainsi dans l'étude prospective de Cheng et al, parmi 701 patients d'un âge médian de 63 ans, 43,9 % avaient une protéinurie significative, 26,7 % une hématurie et 5,1 % une IRA au cours de l'évolution. L'atteinte rénale était associée à un pronostic vital péjoratif [4]. Ces données ont été confirmées dans une autre série chinoise retrouvant 75,4 % d'anomalies du sédiment urinaire ou d'IRA parmi 333 patients [5]. De façon intéressante, une réversibilité de la protéinurie et de l'IRA était observée dans une majorité de cas (respectivement 68,5% et 47,5 %), alors que la mortalité était de 11,2 % dans le groupe avec atteinte rénale et de 1,2 % dans le groupe sans atteinte rénale [5].

Malgré ces données concernant la prévalence de l'atteinte rénale et son rôle pronostique délétère, peu d'études anatomopathologiques ont précisé les lésions rénales sous-jacentes. Soulignons que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), récepteur du SARS-CoV-2, est exprimé de façon large, notamment dans le tubule rénal, et les podocytes (cellules épithéliales spécialisées du glomérule responsable de la filtration glomérulaire) [6]. Parmi les rares analyses histologiques rapportées (essentiellement post-mortem), prédominent les lésions de nécrose tubulaire aiguë [6], et de glomérulopathie de type hyalinose segmentaire et focale (dans des formes classiques ou collapsantes) [7]. Cette dernière semble plus fréquente dans la population occidentale qu'asiatiques, suggérant une susceptibilité génétique potentielle chez les patients atteints (polymorphismes de l'apolipoprotéine L1), susceptibilité retrouvée dans d'autres atteintes glomérulaires similaires [7-10]. Les lésions rénales pourraient être en rapport avec une atteinte directe du virus, des inclusions virales pouvant être retrouvées dans les cellules tubulaires et les podocytes, même si ces données sont discutées (en absence de positivité des marquages en hybridation in situ) [7-10]. Une atteinte rénale indirecte liée aux troubles de perfusion ou au syndrome inflammatoire systémique associé [9] pourrait également expliquer les lésions tubulaires et glomérulaires. Enfin, les lésions endothéliales microvasculaires sont fréquemment décrites comme associées au tableau de nécrose tubulaire ou de podocytopathie [7, 11]. Ces lésions peuvent correspondre à une endothélite inflammatoire ou à des lésions de microangiopathie thrombotique [7, 11]. Ces lésions endothéliales sont également retrouvées dans d'autres organes (notamment le poumon), et pourraient être favorisées par l'hypercoagulabilité systémique ou la réponse inflammatoire exacerbée, impliquant notamment le système du

complément, dont l'inhibition est en cours d'évaluation de façon prospective (NCT04346797, 8).

La prise en charge immédiate des anomalies rénales reste essentiellement symptomatique et peu spécifique du Covid-19. Elle associe l'arrêt des néphrotoxiques et le maintien d'une hémodynamique correcte. L'interaction entre le virus et l'ACE2 a rapidement fait poser la question d'un effet délétère ou bénéfique des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bloqueurs de récepteur à l'angiotensine). A ce jour, les études observationnelles publiées suggèrent plutôt l'absence d'effet délétère [12] voire un effet protecteur de ces traitements sur l'évolution du Covid-19 [13]. Des essais randomisés contrôlés portant sur l'utilisation du losartan (antihypertenseur de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) notamment sont en cours (NCT04312009). Ainsi, les sociétés savantes européennes et nord-américaines recommandent de ne pas arrêter systématiquement ces traitements chez les patients à risque de Covid-19 ou atteints de Covid-19. La biopsie rénale se discute en cas d'anomalies rénales persistantes, et d'incertitude diagnostique, notamment en présence de protéinurie significative. Toutefois, ce geste peut être complexe dans le contexte d'atteinte respiratoire et d'anticoagulation. Le syndrome néphrotique pourra justifier une anticoagulation efficace selon le taux d'albumine plasmatique, et un traitement par diurétiques, selon la symptomatologie associée. Malgré le pronostic potentiellement favorable, avec récupération *ad integrum* et disparition de la protéinurie [5], un suivi spécifique à distance est nécessaire pour documenter formellement l'évolution de l'atteinte rénale liée au Covid-19.

Références bibliographiques

1. Tian S, Hu W , Niu L et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020 05; 15(5):700-704
2. Yao X H , Li T Y, He Z C et al.. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimal Invasive Autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 May 8;49(5):411-417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
3. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. Intensive Care Med. 2020 Apr 23 : 1–3. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8
4. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney International 97:829-838, 2020
5. Pei G, Zhang Z, Peng J et al JASN April 2020, ASN.2020030276; DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276
6. Su H, Yang M, Wan C, el al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China Kidney International 2020 Available from: https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30365-3/fulltext)
7. Larsen, CP, Bourne TD, Wilson JD et al Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Kidney Int Rep. 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002. Online ahead of print.
8. Kissling S, Rotman S, Gerber C et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. Kidney International DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006.
9. Gaillard F, Isamel S, Sannier A et al Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy Kidney International DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.022
10. Nasr SH,. Kopp JB COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity Kidney International Reports https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030
11. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA et al on behalf of the COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology JASN https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419
12. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
13. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circ Res. 2020 Apr 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

6 Aspects cliniques

6.1 Formes respiratoires

Deux phases peuvent être schématiquement distinguées, la réalité étant sans doute plus complexe, la persistance et l'effet pathogène du virus pouvant s'exprimer également au cours de la phase dite inflammatoire.

6.1.1 Maladie virale

Pendant la période d'incubation, le virus SARS-CoV-2 se multiplie dans l'appareil respiratoire en se liant à sa cible par le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [1]. Ces récepteurs sont abondamment présents dans l'appareil respiratoire mais également dans l'épithélium de l'intestin grêle et dans l'endothélium vasculaire. Il peut en résulter l'apparition de symptômes légers et souvent non spécifiques, tels que des malaises, de la fièvre et une toux sèche.

Le diagnostic à ce stade se fait par RT-PCR à partir d'échantillons respiratoires. La numération formule sanguine peut révéler une lymphopénie et une éosinopénie sans autres anomalies significatives. La radiographie pulmonaire est le plus souvent normale.

A un stade plus avancé de la maladie virale, il existe une multiplication du virus et une inflammation localisée au niveau du tractus respiratoire. Au cours de cette étape, les patients développent une pneumonie avec toux, fièvre et éventuellement hypoxie. La radiographie thoracique peut révéler un syndrome interstitiel ; la tomodensitométrie (TDM) peut révéler classiquement des opacités de verre dépoli, ces dernières pouvant exister chez des patients asymptomatiques. Les tests sanguins montrent une aggravation de la lymphopénie, ainsi qu'une élévation des transaminases. Les marqueurs de l'inflammation systémique peuvent être élevés mais modérément.

6.1.2 Maladie inflammatoire

Au cours de la deuxième semaine de la maladie Covid-19, une inflammation systémique peut se manifester.

Il existe à cette phase une diminution du nombre de lymphocytes T auxiliaires, suppresseurs et régulateurs [2] avec la libération de cytokines inflammatoires tels qu'IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, MCP-1, TNFα. Les biomarqueurs tels que la protéine C-réactive, la procalcitonine et la ferritine sont significativement élevés [3]. La troponine et les D-dimères peuvent également être élevés. C'est cette phase très inflammatoire qui est appelée « orage cytokinique » ou « syndrome de relargage cytokinique » pouvant s'apparenter à certains critères du syndrome d'activation macrophagique [4]. À ce stade, la composante respiratoire est plutôt alvéolaire et il peut exister une détresse respiratoire aiguë, un choc, une vasoplégie et une myocardite. C'est pendant cette phase qu'on observe des accidents thromboemboliques [5] en lien avec des phénomènes inflammatoires et endothéliaux [6].

.

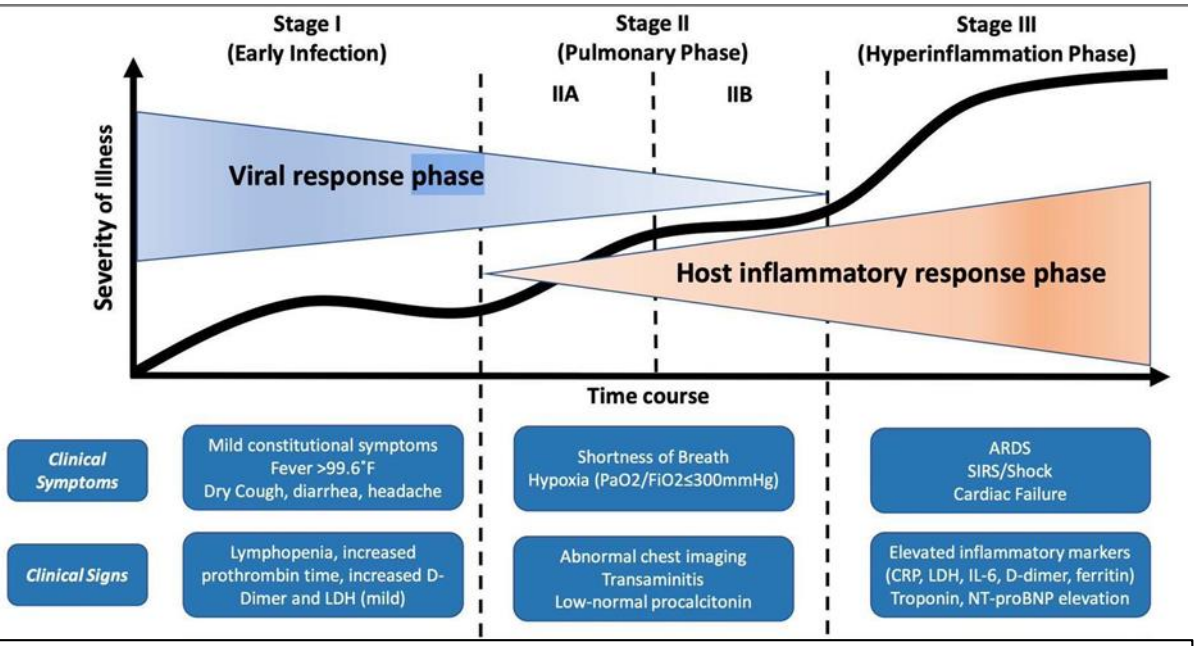


Figure : différents stades de la maladie Covid-19

D'après Hasan K. et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 39, No 5, May 2020

6.2 Formes pauci-symptomatiques, asymptomatiques

La recherche de la proportion de porteurs de SARS-CoV-2 asymptomatiques a fait l'objet de plusieurs publications :

Du 14 janvier 2020 au 12 février 2020, la surveillance clinique des premiers cas et de leurs 1286 proches contacts par le CDC de Shenzhen (Chine) a permis d'identifier 17 cas asymptomatiques (20 %) au moment du recueil de données, parmi les 87 contacts positifs pour le SARS-CoV-2 [7].

Dans une étude sur le suivi d'une cohorte de 114 allemands rapatriés de la province de Hubei, considérés comme asymptomatiques, et ayant eu une recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR sur écouvillonnage de gorge, 2 (1,8 %) étaient positifs [8].

En Lombardie (Italie), au cours de l'investigation des cas incidents et de leurs contacts, il a été possible de recueillir, dans une courte période, les données cliniques des cas symptomatiques et de leurs contacts symptomatiques ou asymptomatiques. Dans la seule journée du 21 février 2020 parmi les 380 personnes infectées par le SARS-CoV-2, 17 (4,5 % étaient asymptomatiques, 295 (77,6 %) étaient symptomatiques et pour les 68 autres (17,8 %) il n'y avait pas d'indication précise sur la présence de symptômes. Les auteurs précisent que les valeurs des charges virales étaient similaires chez les personnes asymptomatiques et les personnes symptomatiques [9].

Dans une étude rétrospective de séroprévalence réalisée dans un lycée à Crépy-en-Valois (Oise, France), tous les élèves, les personnels enseignants et non enseignants, au moins un des parents des élèves et les autres enfants de plus de 5 ans du foyer de participants, ainsi que des donneurs de sang ont été prélevés fin mars 2020. La prévalence des personnes asymptomatiques était de 17 % [10].

Contagiosité des patients pré-symptomatiques et asymptomatiques

Plusieurs études portant sur des clusters familiaux ont retrouvé des cas asymptomatiques ou pauci-symptomatiques à l'origine de contaminations de l'entourage [11-14].

En mars 2020, la surveillance des cas de Covid-19 survenus à Singapour a permis d'identifier 7 clusters avec acquisition locale du SARS-CoV-2 chez 157 personnes. Parmi ces cas, 10 (6,4 %) ont pu être attribués à une transmission provenant de personnes pré-symptomatiques [15].

L'analyse précise de 24 personnes asymptomatiques ayant eu un Covid-19 et dépistées fin janvier 2020 parmi les contacts de cas à Nanjing (Chine), a montré que seulement 7 d'entre elles (29,2 %) sont restées asymptomatiques. La durée médiane de positivité de la RT-PCR était de 9,5 jours (EIQ, 3,5–13,0 extrêmes [1-21 jours]) [16].

Enseignements tirés d'études de clusters

Pan et al. rapportent l'analyse rétrospective de 26 patients infectés par le SARS-CoV-2 asymptomatiques de manière persistante. Parmi eux, 22 (84,6 %) étaient explorés dans le cadre d'un cluster.

La durée médiane entre le contact avec le patient source et le diagnostic ou le dernier prélèvement positif était de 19 jours [8-24] et 21,5 jours [10-36] respectivement.

Chez ces patients asymptomatiques, le délai médian entre le diagnostic et la négativation de la RT-PCR était différent (P = 0,01) entre les 16 patients (61,5 %) ayant une tomodensitométrie (TDM) thoracique normale ou atypique (7,5 jours [2-20]) et les 10 patients (38,5 %) avec images typiques en verre dépoli ou opacités diffuses (12,5 jours [8-22]). Au total, les infections asymptomatiques peuvent survenir à tout âge et être associées à des clusters locaux [17].

Bai et al. rapportent en janvier 2020 l'étude d'un cluster familial comportant 5 patients hospitalisés et une personne symptomatique non hospitalisée. Tous ont bénéficié d'une RT-PCR réalisée sur prélèvements rhinopharyngés et d'une TDM thoracique (anormale chez les 5 patients symptomatiques). Le cas index (femme de 20 ans, résidant à Wuhan) a été en contact avec les autres cas (lesquels n'ont pas eu de contacts avec des personnes présentant un Covid-19) a positivé transitoirement sa RT-PCR à SARS-CoV-2, et n'a pas présenté de symptômes [18].

Rothe et al. rapportent la transmission de SARS-CoV-2 à partir d'une personne pauci-symptomatique ayant participé à des réunions de travail les 20 et 21 janvier 2020 à Munich, et ayant développé des signes cliniques d'infection confirmée le 26 janvier 2020 après être retournée en Chine. Le signalement a conduit à une enquête auprès des contacts en Allemagne ayant permis le diagnostic d'infection chez 2 personnes ayant assisté aux réunions, et chez 2 autres contacts secondaires. Ces observations sont en faveur d'une transmission à partir de personnes pauci-symptomatiques, et d'une transmission interhumaine [19].

Hu et al. ont identifié, 24 personnes infectées et asymptomatiques lors d'une enquête réalisée chez les contacts proches de patients hospitalisés à Nanjing, province de Jiangsu, Chine. Aucun de ces cas n'a développé ultérieurement de pneumonie grave, et 5 ont présenté des signes typiques. Ces porteurs asymptomatiques ont été responsables d'une transmission de personne à personne et source de diffusion de l'infection [16].

Wei et al. ont exploré les données cliniques et épidémiologiques de 243 cas de Covid-19 confirmés à Singapour du 23 janvier au 16 mars 2020. Les auteurs ont exploré en particulier les clusters, à la recherche de possibles contaminations à partir de personnes asymptomatiques. Au total, 7 clusters ont été identifiés, pour lesquels une transmission à

partir d'une personne asymptomatique est l'explication la plus vraisemblable. L'investigation de ces clusters n'a pas identifié d'autre source possible. Pour 4 de ces clusters, l'exposition a pu se faire entre 1 jour et 3 jours avant l'apparition des symptômes chez les personnes sources. Pour 3 clusters, les délais n'ont pu être précisés [15].

Qian et al. rapportent à Zhejiang, Chine, un cluster familial de 9 personnes (8 cas confirmés au laboratoire, 1 enfant âgé de 6 ans sans signe d'infection). Parmi les 8 patients, un adulte et un enfant âgé de 13 ans étaient asymptomatiques, 1 adulte a présenté une pneumonie grave. Un des cas index, testé positif pour le SARS-CoV-2 est demeuré asymptomatique. Le délai d'apparition des signes cliniques ou de la positivation de la RT-PCR était variable, compris entre 10 et 16 jours [20].

Enseignements tirés des études en maison de retraite, centres de long séjour

Au cours de l'investigation d'une épidémie de Covid-19 dans une résidence médicalisée pour personnes âgées de l'état de Washington, la réalisation de RT-PCR chez 76 résidents (âge moyen >70 ans) a révélé une RT-PCR SARS-CoV-2 positive chez 48 (63 %) résidents, 27 (56 %) étant asymptomatiques. Parmi ces résidents, 24 pré-symptomatiques ont développé secondairement des symptômes (médiane de 4 jours) portant à 3/48 (6,25 %) le taux de personnes restant asymptomatiques. Sur 17 prélèvements effectués chez les pré-symptomatiques, 24 (71 %) étaient positifs en culture 1 à 6 jours avant l'apparition des symptômes. Ces résultats indiquent que les personnes asymptomatiques jouent un rôle majeur dans la transmission du SARS-CoV-2, et qu'un repérage basé sur les symptômes uniquement est insuffisant pour repérer les cas et contrôler la transmission [21].

Kimball et al. rapportent les résultats de l'investigation réalisée dans un centre de long séjour (King County, Washington, États-Unis), après le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 chez un soignant. Chez 23 (30 %) des résidents testés positifs, 13 (57 %) étaient asymptomatiques 7 jours plus tard, 10/13 des patients asymptomatiques ont développé des symptômes et ont été catégorisés pré-symptomatiques au moment du test initial. Les RT-PCR ont montré des charges virales élevées chez les patients asymptomatiques, pré-symptomatiques et symptomatiques suggérant un risque de transmission indépendamment des symptômes. Au total, la moitié des résidents testés et positifs, n'avaient pas de symptômes suggérant que la transmission à partir des résidents asymptomatiques et pré-symptomatiques, non diagnostiqués et non isolés, peut contribuer à la diffusion de l'infection à SARS-CoV-2 [22].

Enseignement tiré de l'épidémie sur le bateau de croisière Diamond Princess

Début février 2020, une période de quarantaine de 2 semaines à quai (Yokohama, Japon) a été appliquée à 3 711 passagers et membres d'équipage du bateau de croisière Diamond Princess après qu'un premier cas de Covid-19 grave a été déclaré à Hong Kong après débarquement. Des données virologiques (PCR positives et négatives) et cliniques (symptomatique *vs* asymptomatique) étaient recueillies quotidiennement. Au total, 634 infections ont été détectées par RT-PCR (3 063 tests réalisés), dont 306 symptomatiques et 328 asymptomatiques (comportant de véritables asymptomatiques et des pré-symptomatiques pouvant développer des symptômes ultérieurement). Le taux de patients infectés réellement asymptomatiques évalué par modélisation, dans ce cadre particulier, était de 17,9 % (IC 95 %: 15,5–20,2 %) [23].

L'investigation exhaustive (avec RT-PCR) de 565 passagers évacués par vol charter, dont 63 (11,3 %) étaient symptomatiques à l'arrivée, a permis à une autre équipe japonaise d'estimer le pourcentage d'asymptomatiques à 30,8 % IC (95 % 7,7–53,8 %) [24].

Enseignements tirés des études virologiques sur l'excrétion virale

He et al. rapportent les différentes évolutions temporelles du portage du SARS-CoV-2 chez 94 patients infectés, et modélisent les profils d'infectiosité à partir de prélèvements chez 77 paires de personnes sources d'infection/personnes infectées. Les charges virales les plus élevées sont observées au moment du début des symptômes. Les auteurs déduisent de la modélisation que l'infectiosité culmine au moment ou avant le début des symptômes. Ils estiment que 44 % (IC 95% ; 25-69) des cas secondaires ont été infectés lors de la période pré-symptomatique des cas index, dans un contexte de cluster. Les analyses suggèrent un portage viral 2,3 jours (IC 95 %; 0,8–3) avant l'apparition des premiers symptômes [25].

Heymann et al. décrivent une transmission du SARS-CoV-2 pendant la phase prodromique pendant laquelle les personnes infectées ont des symptômes mineurs, poursuivent leurs activités normales, contribuant ainsi à la diffusion de l'infection [26].

Wölfel et al. ont analysé l'excrétion virale chez 9 patients hospitalisés pour Covid-19, prélevés de manière quotidienne. Les auteurs décrivent un niveau d'excrétion élevé au niveau pharyngé pendant la première semaine des symptômes, la valeur moyenne étant de 6,76 x 10^5 copies jusqu'à J5, avec un pic à 7,11 x 10^8 copies ARN à J4, et une valeur moyenne de 3,4 x 10^5 copies au-delà de J5, et avec un taux de détection après J5 de 39,9 %. De plus, alors que les cultures virales étaient positives durant la première semaine (16,7 % des prélèvements naso-pharyngés et 83,3 % des expectorations), aucune culture n'était positive au-delà du 8ème jour en dépit de charges virales élevées. Ces résultats suggèrent une transmission liée à l'excrétion virale pharyngée active à un stade pauci-symptomatique (symptômes bénins typiques d'infections des voies respiratoires hautes). Une séroconversion a été observée pour 50% des patients après J7 et pour tous à J14 [27].

Zou et al. ont analysé les charges virales SARS-CoV-2 au niveau de prélèvements répétés chez 17 patients (72 écouvillons nasaux et 72 écouvillons pharyngés). Des charges virales élevées sont détectées rapidement après le début des symptômes. Les charges virales détectées chez les patients symptomatiques étaient similaires à celles observées chez les symptomatiques, et pauci-symptomatiques, suggérant une transmission précoce au cours de l'infection [28].

Synthèse

L'existence de formes asymptomatiques et de formes pauci-symptomatiques a été mise en évidence à partir des résultats observés lors d'investigations de clusters, d'enquête autour de cas chez un soignant en maison de retraite et centre de long séjour, d'études virologiques sur l'excrétion virale, ou encore d'enquête lors d'épidémie sur bateau de croisière (tel le Diamond Princess).

L'excrétion virale au niveau des voies respiratoires hautes est précoce, maximale au début des symptômes, peut précéder la phase symptomatique de 2 jours. Elle peut, chez les personnes asymptomatiques, être similaire à celle des patients symptomatiques, et favoriser ainsi la transmission.

Cette possible transmission asymptomatique constitue actuellement le talon d'Achille des stratégies de prévention [29].

6.3 Manifestations extra-respiratoires

6.3.1 Manifestations digestives

Les symptômes digestifs signalés dans la littérature sont essentiellement les nausées, les vomissements et la diarrhée. On les retrouve plus fréquemment chez les personnes âgées [30, 31]. Ces symptômes peuvent être les manifestations inaugurales de l'infection par le virus SARS-CoV-2 : chez les patients hospitalisés, dans 10 à 16 % des cas [22, 32, 33]. En France, la fréquence de survenue d'une diarrhée a été évaluée à 15 % chez des patients adultes consultant en médecine générale en ville pour un tableau d'infection respiratoire aigüe [31, 34] et plusieurs épidémies en Ehpad ont débuté par des cas avec diarrhée précédant les signes respiratoires [35].

Dans une enquête déclarative sur application smartphone auprès de plus de 2,6 millions de personnes au Royaume-Uni et aux États-Unis, la diarrhée était signalée chez 26 % au Royaume Uni et 19 % aux États-Unis parmi les personnes ayant rapporté avoir eu une RT-PCR SARS-CoV-2 positive (respectivement n= 6 452 et n= 726) [36].

Chez les patients hospitalisés, des nausées et des vomissements sont décrits dans 5 % à 14 % des cas [37-39], une diarrhée dans 3 % à 10 % des cas, et jusqu'à 34 % dans une étude portant sur toute la période d'hospitalisation de patients ayant reçu de multiples traitements [40]. Dans une méta-analyse de 15 études la fréquence des diarrhées a été évaluée à 6,8 % (4,4 %-9,2 %) [41]. D'autres manifestations digestives ont été signalées mais leur fréquence n'a pas été systématiquement évaluée dans les différentes séries publiées : douleurs abdominales, dans 2 à 6 % des cas, parfois au premier plan dans une série chinoise [42], et signalées par 21 % des personnes ayant eu un diagnostic de Covid-19 confirmé par RT-PCR interrogées au Royaume-Uni et aux États-Unis dans l'enquête déclarative de Menni et al. [36].

Le mécanisme de ces manifestations digestives reste à préciser. La détection du génome de SARS-CoV-2 dans les selles par RT-PCR a été documentée par plusieurs études, mais l'isolement du virus à partir de ces prélèvements n'a jamais été rapporté en culture.

Des anomalies biologiques hépatiques sont rapportées dans plusieurs publications, à type de cytolyse (observée dans 15 à 53 % [42] des cas parfois graves [43]) mais aussi d'hyperbilirubinémie modérée, d'augmentation des gamma-GT (54 %), observées chez des patients hospitalisés avec une forme sévère de Covid-19 [44, 45]. Les causes possibles de cette atteinte hépatique sont multifactorielles : liée à des lésions hépatocytaires par le virus SARS-CoV-2, et/ou immuno-induites, et/ou liée à une hépatotoxicité médicamenteuse. Cependant, les rares études histologiques hépatiques n'ont pas mis en évidence de particules virales [46].

6.3.2 Manifestations neurologiques

Une étude rétrospective chinoise a rapporté, sur 214 patients, des signes neurologiques chez 78 d'entre eux (36 %) [47] en les classant en :

- signes centraux (25 % des patients) comprenant notamment céphalées (13 %), vertiges (17 %) pour les plus fréquents, puis confusion, convulsions, ataxie, et accidents vasculaires ;
- signes périphériques (9 %) : agueusie, anosmie, troubles de la vision et douleur neuropathique ;
- atteinte musculaire (11 %) avec CPK > 185 UI.

Une étude de l'équipe de Strasbourg a décrit les troubles neurologiques chez 58 patients hospitalisés avec SDRA dont 8 patients avant admission en réanimation et 39/58 après la levée de la sédation pour ventilation mécanique. Il s'agissait d'**agitation** chez 40 patients (69 %), dont 26 avec **confusion**. Trente-neuf patients (67 %) présentaient un **syndrome**

pyramidal, 15/45 patients (33 %) sortis de l'hôpital présentaient un syndrome apraxique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les 13 patients ayant bénéficié de cet examen en raison de signes cliniques d'encéphalopathie a mis en évidence un rehaussement des espaces méningés chez 8 d'entre eux et une hypoperfusion fronto-temporale bilatérale dans tous les cas. Cet examen a aussi révélé un petit **accident vasculaire cérébral** (**AVC**) ischémique et un AVC subaigu chez 2 patients asymptomatiques. Alors que les signes neurologiques peuvent apparaître précocement dans l'infection, la survenue des accidents vasculaires cérébraux semble survenir plus tardivement dans l'évolution et plus souvent lors du séjour en réanimation. La fréquence de ces événements vasculaires varie de 2,5 % [48] à 8 % [49].

Un cas d'**encéphalite** nécrosante hémorragique a été rapporté [50] ainsi qu'un cas d'encéphalite où la PCR était positive dans le liquide cérébro-spinal (LCS) [51]. Quelques cas cliniques rapportent des tableaux d'encéphalite [52].

Plusieurs publications de **syndromes de Guillain-Barré** sont rapportées dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2 [53].

Enfin, pour ce qui concerne les **accidents vasculaires-cérébraux** (AVC) :

Plusieurs auteurs ont décrit des petites séries de patients ayant un AVC compliquant un Covid-19. Dans celle d'Avula et al., les 4 patients âgés de 73 ans à 88 ans ont présenté un AVC à la phase précoce de la maladie [54], les 5 cas rapportés étaient plus jeunes, âgés de 33 ans à 49 ans, 2 d'entre eux n'avaient pas d'autres symptômes de Covid-19 et 3 d'entre eux n'avaient aucun facteur de risque connu d'AVC [55].

Dans une série rétrospective de 221 patients hospitalisés consécutivement pour Covid-19, Li et al ont constaté 11 cas d'AVC, le patient le plus jeune étant âgé de 55 ans. L'incidence estimée était de 4,9 % (IC 95 % [2,8-8,7]) [56].

Dans la série de Mao et al. citée plus haut, parmi les 214 patients hospitalisés pour Covid-19 à Wuhan (Chine), 5 patients (5,7 %) ont eu un AVC (4 ischémiques et 1 hémorragique). Les manifestations neurologiques étaient plus fréquentes chez les patients ayant une forme sévère de la maladie [47].

Selon un panel international d'experts, il est possible que le risque d'AVC soit augmenté de 3 à 8 fois au cours des 3 premiers jours de l'infection comme pour d'autres infections respiratoires [57].

6.3.3 Manifestations cardio-vasculaires

Comme au cours des infections à SARS-CoV et à MERS-CoV, des atteintes myocardiques aiguës (atteintes ischémiques, arythmies, myocardites aiguës) ont été rapportées au cours de l'infection à SARS-CoV-2 et sont associées à une mortalité plus élevée [58, 59].

La maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque ou l'arythmie cardiaque sont des conditions indépendamment associées à une augmentation du risque de décès lors d'une hospitalisation pour Covid-19, tout comme l'âge supérieur à 65 ans, la BPCO et le tabagisme [60]. La prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) n'est en revanche pas associée à un sur-risque de décès et il n'y a pas de justification pour arrêter ces traitements en cas d'infection par le SARS-CoV-2 [60-62].

a) Atteintes myocardiques

- Deux grandes séries chinoises apportent des données sur les atteintes myocardiques :

  Dans celle de Shi et al., parmi 416 patients hospitalisés à Wuhan (Chine) d'âge médian 64 ans (extrêmes : 21-95), 82 (19,7 %) ont présenté une atteinte myocardique. Ces patients étaient significativement plus âgés (74 [34-95] ans *vs* 60 [21-90] ans) et avaient davantage de comorbidités. Ils avaient plus fréquemment des complications à type de SDRA, d'atteinte rénale, de perturbations électrolytiques et de troubles de la coagulation, ainsi qu'un taux de mortalité plus élevé (42/82 [51,2 %] *vs* 15/334 [4,5 %]) [63].

  Dans celle de Guo et al., parmi 187 patients hospitalisés à Wuhan (Chine) avec Covid-19 confirmé, d'âge moyen 58,5 ans (±14,7) et dont 66 (67 %) avaient des antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle : HTA, coronaropathie et cardiomyopathie), 52 (27,8 %) ont présenté une atteinte myocardique révélée par des taux élevés de troponine. Le taux de mortalité était plus élevé dans ce sous-groupe (59,6 % *vs* 8,9 %), la durée médiane de la maladie avant décès étant de 23,23 jours (IQR 8-41) [64].

- La prévalence des atteintes myocardiques aiguës au cours du Covid-19 a été évaluée à 7 % dans le travail de synthèse de Clerkin et al. portant sur de grandes séries descriptives chinoises du début de la pandémie. Cette prévalence est de 22 % parmi les patients avec une forme grave [65].

- Dans une revue systématique portant sur 4189 patients atteints de Covid-19 inclus dans 28 études, Li et al. ont montré que la sévérité de l'infection est associée à des concentrations significativement plus élevées de troponine, avec une tendance similaire pour la CPKmb et la NT-proBNP. Une atteinte myocardique aiguë est significativement plus fréquente en cas de Covid-19 sévère (RR 5,99, 3,04 -11,80 ; $p < 0,001$) et est associée à une mortalité plus élevée (RR 3,85, 2,13- 6,96 ; $p < 0,001$) [66].

- Une étude new-yorkaise portant sur 18 patients dont 15 hommes (âge médian 63 ans) ayant un Covid-19 et une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme (ECG), 6 (33 %) avaient une douleur thoracique associée, 8 ont eu un diagnostic d'infarctus du myocarde et parmi les 9 ayant eu une coronarographie, 6 avaient une obstruction coronaire [67].

- Selon la Société européenne de cardiologie (ESC), les mécanismes à l'origine des lésions myocardiques au cours du Covid-19 - processus ischémiques/inflammatoires, systémiques /locaux - ne sont pas encore clairement élucidés [61].

- Une étude autopsique sur 4 patients décédés d'un SDRA, montre qu'en plus des lésions pulmonaires, on observait une atteinte myocytaire dégénérative diffuse mais sans l'infiltration lymphocytaire habituellement retrouvée au cours des myocardites virales. Ces lésions pourraient résulter selon les auteurs d'une dysfonction des cellules endothéliales capillaires [68]. L'analyse de biopsies endomyocardiques chez un patient italien de 69 ans ayant un SDRA, une hypotension et un choc cardiogénique, a montré la présence de particules virales, l'absence de nécrose et une inflammation de bas grade [69].

b) Chez l'adulte, les observations bien documentées de myocardites aiguës sont peu nombreuses.

- Hu et al. ont rapporté le cas d'un homme de 37 ans souffrant de douleurs thoraciques, de dyspnée et de diarrhée depuis 3 jours. Sa pression artérielle était

à l'arrivée à 80/55 mm Hg. Le diagnostic a été confirmé par TDM et échographie cardiaque. Les concentrations sériques de marqueurs d'atteinte myocardique (Troponine T, CPKmb, BNP) étaient très élevées [70].

- Hua et al. ont rapporté un cas de tamponnade cardiaque compliquant une myopéricardite à SARS-CoV-2 chez une femme de 47 ans ayant des antécédents de myopéricardite. Elle se plaignait de douleurs thoraciques, toux, dyspnée et sensation de fièvre. Ses signes à l'admission étaient une hypotension à 80/50 mmHg, une tachycardie à 110 battements par minute sans fièvre [71].
- Inciardi et al. ont rapporté le cas d'une femme de 53 ans ayant eu un épisode de toux et fièvre une semaine avant l'apparition d'une grande fatigue avec hypotension, sans dyspnée ni douleur thoracique. Le diagnostic de myocardite a été confirmé par IRM cardiaque au gadolinium [72].
- Des auteurs français rapportent le cas d'un homme hypertendu de 69 ans, hospitalisé en soins critiques pour une détresse respiratoire aiguë fébrile survenue une semaine après des vomissements et une diarrhée. La TDM a montré des images pulmonaires en verre dépoli bilatérales et l'échographie cardiaque était en rapport avec son hypertension. Le diagnostic de myocardite a été confirmé par IRM cardiaque au gadolinium après qu'une angiographie coronaire (normale) a été réalisée en raison d'une élévation de la troponine et des anomalies à l'ECG [73].

c) Arythmies

Selon la synthèse de Kochi et al., les complications à type d'arythmie et de mort subite ne sont pas rares au cours du Covid-19. Toutefois la prévalence de ces complications reste à déterminer [74]. Pour l'*European Society of Cardiology* (ESC), les complications arythmiques du Covid-19 comprennent la fibrillation auriculaire, les troubles de conduction, la tachyarythmie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire [61]. Dans la série décrite par Wang et al. incluant 138 patients hospitalisés à Wuhan, la fréquence des arythmies était de 16,7 %, significativement plus élevée en soins critiques (44,4 % *vs* 6,9 %; P < 0,001) [39]. Les causes d'arythmies au cours de l'infection par SARS-CoV-2 sont multiples. Elles comprennent entre autres, les lésions de myocardite virale, l'hypoxie, les perturbations électrolytiques, le support par catécholamines, l'hypotension artérielle, la décompensation d'une cardiopathie pré-existante mais aussi la toxicité médicamenteuse en particulier par allongement de l'intervalle QT [74].

6.3.4 Manifestations dermatologiques

Dans la série de Guan [75], une éruption cutanée est rapportée chez 0,2 % des patients et une série italienne de patients hospitalisés ayant été examinés par un dermatologue [76] rapporte des signes cutanés dans 20,4 % des cas, à type d'éruption diffuse, d'urticaire et d'éruption à type d'éruption varicelleuse. Une autre série italienne de 22 patients adultes [77] décrit une éruption papulo-vésiculeuse du tronc, épargnant le visage et les muqueuses, survenant 2 à 12 jours après les signes systémiques ; une biopsie réalisée chez 7 d'entre eux, sans recherche de SARS-CoV-2, montrait une vacuolisation kératinocytaire.

De nombreux cas cliniques isolés comportant des lésions à type d'éruption pétéchiale, d'engelures, de livédo ont été publiés, conduisant les sociétés savantes de dermatologie de plusieurs pays à un appel à registre international [78], afin d'explorer le lien éventuel entre ces signes cutanés et le Covid-19. Le premier point d'étape de l'appel à cas COVIDskin publié par la Société française de dermatologie mi-avril 2020, concernait 113 cas rapportés, et le deuxième, publié fin avril portait sur 245 cas [79], dont :

- **des pseudo-engelures** (67 % des cas), paraissant inhabituellement fréquentes en cette saison. Elles concernent 96 femmes et 69 hommes, âgés en moyenne de 30 ans

(extrêmes : 9-76), avec un antécédent d'engelures ou de syndrome de Raynaud chez 19 % d'entre eux et une exposition au froid dans les jours précédents chez 8 %. Une exposition possible ou probable à un cas de Covid-19 dans les 15 jours précédents était notée chez 9 % des patients, et des signes cliniques associés, préalables ou concomitants, chez 52 % d'entre eux, survenus en médiane 6 jours avant. Aucun des cas rapportés, sauf un, ne concernait une forme de Covid-19 ayant justifié une hospitalisation, et cette manifestation cutanée n'était jamais inaugurale de Covid-19. La présentation clinique était classique, mais la fréquence de lésions vésiculeuses ou bulleuses est à souligner. L'évolution a été favorable, soit spontanément, soit avec application de topiques cicatrisants ou de dermocorticoïdes dans tous les cas évalués (y compris les formes vésiculeuses ou bulleuses). La recherche du génome de SARS-CoV-2 par RT-PCR était négative chez les 66 patients ayant eu un prélèvement naso-pharyngé, sauf un qui présentait des signes cliniques infectieux associés.

Ces constatations sont en accord avec d'autres publications, dont la série italienne de 63 cas rapportée par Piccolo et al. [80-83].

La conclusion des auteurs est que ces pseudo-engelures peuvent parfois faire suite à des signes compatibles avec une forme non sévère de Covid-19, et que les résultats des tests virologiques effectués n'excluent pas une possible infection par SARS-CoV-2 antérieure, mais ne permettent pas non plus de l'affirmer.

- D'autres manifestations sont rapportées, très variées, survenant chez des patients plus âgés, isolées ou associées à des signes de Covid-19, chez des patients hospitalisés y compris en réanimation. Il s'agit le plus fréquemment d'exanthèmes maculo-papuleux, mais aussi d'urticaires, d'œdèmes du dos des mains, d'éruptions érythémateuses du visage, d'érythème noueux, de livédo, de présentation à type de pityriasis rosé de Gibert ou de lésions papuleuses micro-vésiculeuses du tronc avec dans un cas une atteinte muqueuse. Le génome du SARS-CoV-2 a été mis en évidence chez un peu moins de la moitié des patients ayant eu un prélèvement naso-pharyngé, qui présentaient surtout un exanthème maculo-papuleux, une urticaire, un livédo dans le contexte de Covid-19 déjà connu ou suspecté.
- Enfin, d'autres signes cutanés sont liés aux mesures barrières appliquées par les soignants dans le contexte épidémique comme rapporté chez 97,5 % de 700 soignants chinois [84] : à l'utilisation des solutions hydro-alcooliques, au lavage très fréquent des mains ou au port des gants (dermites d'irritation parfois graves, dyshidroses et lésions eczématiformes) et au port de masque et des lunettes (folliculites du visage, lésions de macération) ; elles ont conduit à la publication de recommandations de protection [85].

6.3.5 Manifestations ORL

L'existence de signes ORL non spécifiques et peu fréquents a été rapportée dans les études menées en Chine et chez les premiers patients européens, à type de congestion nasale, de rhinite ou de maux de gorge.

Deux publications concernant une étude européenne, menée dans des centres hospitaliers chez 417 puis chez 1 420 patients atteints de forme bénigne ou modérée de Covid-19 confirmé, ont rapporté une anosmie et une dysgueusie de survenue brutale dans respectivement 70,2 % et 54,2 % des cas [86]. Les auteurs décrivent une association significative entre ces 2 symptômes, souvent associés à d'autres symptômes de Covid-19, mais les troubles olfactifs précédaient les autres symptômes ORL dans 11,8 % des cas ou apparaissaient simultanément dans 22,8 % des cas. L'anosmie et l'hyposmie étaient significativement associées à la fièvre, mais pas à l'obstruction nasale ni à la rhinorrhée (rapportées chez 66,2 % et 13,5 %, respectivement, des patients sans ces deux

symptômes). En termes d'évolution, les auteurs concluent à la réversibilité de ces signes cliniques dans les 10 jours suivant la résolution des autres signes de Covid-19 dans au moins 25,5 % des cas.

Les autres symptômes les plus fréquemment associés à une anosmie ou une dysgueusie étaient des céphalées (70,3 % des cas), une obstruction nasale (67,8 %), une toux (63,2 %), une asthénie (63,3 %), des myalgies (62, %), une rhinorrhée (60,1 %), des maux de gorge (52,9 %) et une fièvre (45,4 %). La durée moyenne des symptômes était de 11 ± 5 jours. La prévalence des symptômes variait selon l'âge et le sexe, avec des signes ORL plus fréquents chez les patients jeunes, une anosmie, des céphalées, une obstruction nasale et une asthénie plus fréquents chez les femmes.

Ces études récapitulent les données bibliographiques disponibles sur les dysfonctions olfactives et gustatives depuis le début de l'épidémie en Chine. Leur prévalence semble plus élevée en Europe qu'en Asie où elle a été évaluée à environ 5% dans la seule série rapportant des données sur ces manifestations [47].

En France, une étude menée chez 259 patients dont 68 (26 %) avec Covid-19 confirmé, rapporte une fréquence d'hypogueusie et d'hyposmie dans respectivement 24 % et 20 % des cas, de l'association de ces deux symptômes dans 17 %, et de symptômes ORL dans 32 %. La combinaison d'hyposmie et d'hypogueusie en l'absence d'antécédent ORL avait, dans cette étude, la meilleure performance diagnostique, avec une sensibilité de 42 % (IC 95 % 27-58) et une spécificité de 95% (IC 95 % 90-98) [87].

Dans l'étude rétrospective de séroprévalence réalisée à Crépy-en-Valois (Oise, France), l'anosmie et l'agueusie, signalées respectivement par 50/59 personnes (84,7 %) et 52/59 personnes (88,1 %), avaient, selon les auteurs, une forte valeur prédictive positive pour le diagnostic de Covid-19 [10].

Dans l'enquête sérologique strasbourgeoise réalisée auprès de 160 personnels hospitaliers ayant un Covid-19 modéré, 76 (47,5 %) et 89 (55,6 %) ont signalé une anosmie et une agueusie, respectivement [88].

Dans l'enquête déclarative sur smartphone, menée au Royaume-Uni et aux États-Unis, parmi les personnes ayant rapporté avoir eu une RT-PCR SARS-CoV-2 positive (respectivement n=6 452 et n=726), 65% et 67 % ont signalé une perte du goût et de l'odorat respectivement au Royaume-Uni et aux États-Unis [36].

A noter, la difficulté d'obtenir les renseignements sur la fréquence de ces symptômes chez les patients présentant des formes graves de Covid-19. Une enquête menée en France chez 35 patients admis en réanimation rapporte qu'un tiers a déclaré la survenue d'une anosmie dans les 24 à 48 heures précédentes [données non publiées].

Une publication récente propose une conduite à tenir en termes d'évaluation et de prise en charge en cas d'anosmie de survenue brutale en période épidémique, en particulier un auto-isolement et une auto-évaluation des patients concernés et bien sûr la réalisation d'un test PCR diagnostique de Covid-19 [89].

Le délai de survenue des anosmies et dysgueusies n'est pas en faveur d'un mécanisme post infectieux tel qu'observé dans d'autres infections respiratoires.

6.3.6 Manifestations ophtalmologiques

Les cas rapportés de conjonctivite sont anecdotiques. Quelques cas, avec identification conjonctivale d'ARN du SARS-CoV-2 ont été rapportés, dont un seul, avec virus infectieux après mise en culture de l'échantillon conjonctival [90, 91]. Des auteurs français ont rapporté le cas d'un homme de 27 ans avec une conjonctivite inaugurale, avant l'apparition des autres signes, puis d'un SDRA [92]. D'autres auteurs nord-américains ont rapporté celui d'une une jeune femme de 29 ans, en bonne santé, ayant une kérato-conjonctivite mimant une infection herpétique au cours d'une forme modérée de Covid-19 avec

présence d'ARN du SARS-CoV-2 conjonctivale [93]. Dans une petite série italienne de 5 patients d'âge moyen, une conjonctivite avec photophobie était la seule manifestation d'un Covid-19 confirmé par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, pour 4 d'entre eux [94].

Dans une méta-analyse italienne portant sur 1 167 patients hospitalisés, la fréquence globale des conjonctivites à l'admission a été évaluée à 1,1 % et à 0,7 % parmi les patients avec une forme non sévère. La fréquence des conjonctivites était significativement plus élevée chez les patients avec forme sévère (OR : 3,4 ; CI 95 %:1,1-10,2; p=0,03) [95]. Ces données doivent être interprétées avec précaution car, comme le soulignent Kuo et al. [96], la méta-analyse prend en compte la série de 1099 patients de Guan et al [75], dans laquelle 8/12 patients avec « congestion conjonctivale » étaient sous ventilation mécanique.

Au total, comme le résument Sun et al., la rareté des manifestations oculaires du Covid-19 et l'isolement exceptionnel du virus dans un prélèvement conjonctival (1 cas) suggèrent que l'œil n'est ni un organe cible privilégié de l'infection, ni une porte d'entrée privilégiée du SARS-CoV-2 [97].

6.4 Formes selon le terrain

6.4.1 Formes pédiatriques

a) Susceptibilité des enfants à l'infection par SARS-CoV-2 :

Une méta-analyse récente, non encore publiée, a rapporté les études relatives à la susceptibilité des enfants à l'infection par SARS-CoV-2 [98]. Les auteurs rapportent les résultats de 9 études de suivi de contacts, 8 études de dépistage en population générale et une revue systématique. La qualité des études est estimée faible à moyenne, certaines sont en *pre-print*. Ses résultats sont les suivants. Deux études de suivi de contacts effectuées en Chine rapportent des taux d'attaque identiques chez enfants et les adultes contacts de cas [7, 99]. Trois autres, effectuées en Chine, montrent un risque moindre chez les enfants : sur 155 contacts de 85 cas index à Wuhan, 20 % des enfants contre 73 % des adultes, tous testés par PCR, étaient positifs [100], sur 392 contacts de 105 cas index à Wuhan, 4 % des enfants (< 18 ans) contre 17,1 % des adultes étaient positifs [101], sur 7 193 contacts de 136 cas index dans la province de Hunan, l'Odds Ratio d'infection secondaire chez les 0-14 ans était de 0,34 (IC 95 % : 0,24-0,49, p < 0,00001) par rapport à la tranche d'âge 15-64 ans [102]. Une étude chinoise non publiée rapporte, dans 195 clusters de cas non liés à Ghangzhou (212 cas primaires et 137 cas non primaires), que l'Odds Ratio pour une infection chez les moins de 20 ans était de 0,27 (IC 95 % : 0,13-0,55) par rapport aux plus de 60 ans [103]. A Taïwan, parmi 2 761 contacts de 100 cas index, le taux d'attaque secondaire était de 0,8 %, inférieur chez les moins de 20 ans (0,4 % *vs* 0,9 %) [104]. Au Japon, dans une étude non publiée, parmi 2 496 contacts de 313 cas, le taux d'attaque secondaire était de 7,2 % (IC 95 % : 3-14,3) chez les garçons et 3,8 % (IC 95 % : 0,8-10,6) chez les filles de moins de 20 ans, contre respectivement 22,2 % (IC 95 % : 16,3-29) et 21,9 % (IC 95 % : 14,4-31) chez les 50-59 ans [105]. En Australie, un traçage des contacts des cas index scolaires a été entrepris (15 écoles primaires : 18 cas, 863 contacts scolaires, et 10 écoles supérieures : 12 cas, 695 contacts scolaires). Seuls 2 cas secondaires ont été retrouvés dans les écoles primaires et 1 cas secondaire dans les écoles supérieures au cours du suivi [106].

Les données poolées de ces différentes études montrent un Odds Ratio pour une infection en cas de contact de 0,44 (IC 95 % : 0,29-0,69) par rapport aux adultes, de 0,51 (IC 95 % : 0,31-0,83) si on ne conserve que les études de qualité moyenne, de 0,41 (IC 95 % : 0,23-0,73) pour les seuls enfants ayant un contact intra-familial.

En population générale, avec des indications larges des tests PCR, la proportion d'enfants infectés semble également plus faible dans certaines études : 6,7 % chez les enfants < 10 ans contre 13,7 % chez les adultes en Islande (dépistage ciblé sur

personnes symptomatiques, contact d'infectés ou ayant voyagé en pays à risque) et même 0 % *vs* 0,8 % dans ce pays, avec un dépistage non ciblé [107]. Cette proposition a été de 0 % (chez < 10 ans) ou 0,6 % (chez < 20 ans) contre 3 % (chez > 20 ans) dans la petite ville de Vo', en Italie avant confinement (86 % de la population testée) [108]. En Espagne, un test de diagnostic rapide immuno-chromatographique ayant une concordance de 97 % avec la sérologie a été proposé à un panel de plus de 100 000 personnes tirées au hasard (23 % < 19 ans). La prévalence d'un test positif augmentait avec l'âge : 1,1 % pour les moins d'un an, 2,2 % pour les 1-4 ans, 3 % pour les 5-9 ans, 3,9 % pour les 10-14 ans, 3,8 % pour les 15-19 ans et 5,5 % après l'âge de 20 ans [109]. Aux Pays-Bas, une enquête de séroprévalence dans des communes choisies au hasard retrouvait une séropositivité chez 1 % des 0-19 ans testés, contre 4,2 % des adultes > 20 ans [110]. Quatre autres études en revanche ne montraient pas de différence de taux d'infection entre les enfants et les adultes. A Stockholm, en Suède, des prélèvements naso-pharyngés auto-effectués étaient positifs chez 2,8 % (IC 95 % : 0,7-7) des < 15 ans contre 2,6 % (IC 95 % : 1,1-5,1) des 30-59 ans [111]. Au Royaume-Uni, la même technique retrouvait une positivité chez 0,32 % (IC 95 % : 0,11-0,72) des 2-19 ans, contre 0,26 % (IC 95 % : 0,12-0,50) des 20-49 ans et 0,32 % (IC 95 % : 0,13-0,66) des 50-69 ans [112]. A Gangelt (Allemagne), 6 semaines après un carnaval ayant facilité la propagation du virus, la séroprévalence dans une population volontaire pour être testée était 9,1 % chez les 5-14 ans, contre 15,4 % chez les plus de 15 ans [113]. A Genève en Suisse, les résultats préliminaires d'une enquête de séroprévalence affichaient 6 % de positivité (IC 95 % : 2,3-10,2) chez les 5-19 ans, contre 8,5% (IC 95 % : 4,9-11,7) chez les 20-49 ans [114]. Une étude nationale française effectuée dans 45 unités hospitalières pédiatriques a également montré que sur 52 588 prélèvements naso-pharyngés réalisés (12,3 % chez des enfants), le taux de positivité était 3,5 fois moins élevé chez les enfants (5,9 % (IC 95 % : 5,3-6,5) *vs* 20,3 % (IC 95 % : 19,9-20,6) [115].

Au total, les enfants et adolescents semblent avoir une susceptibilité moindre à l'infection par SARS-CoV-2.

b) **Potentiel de transmission des enfants :**

L'enfant semble un mauvais transmetteur de SARS-CoV-2, que ce soit vis-à-vis de ses pairs ou des adultes [116]. La majeure partie des enfants infectés l'ont été dans le cadre d'une transmission familiale, à partir des adultes. Dans le premier cluster de cas français en Savoie (11 contaminations sur 15 à partir d'un cas index pauci-symptomatique) [117], un enfant de 9 ans a été contaminé. Il était également positif pour la grippe H1N1 et un picornavirus. Il a fréquenté 3 écoles alors qu'il était symptomatique. Aucun des 112 contacts de cet enfant n'a présenté de signe en lien avec Covid-19 ou n'a été testé positif pour SARS-CoV-2. Des données comparables ont été rapportées en Australie [106]. Dans 15 écoles primaires ou secondaires, 18 cas étaient notés (9 élèves et 9 encadrants). Parmi les 863 contacts dépistés, seuls deux étaient positifs et pouvaient être considérés comme ayant été contaminés au sein des écoles.

Pourtant, la charge virale moyenne évaluée par RT-PCR semble comparable chez les enfants et les adultes [118]. Il est possible que le nombre d'enfants ayant une charge virale élevée soit moindre que chez les adultes, comme ceci est suggéré dans une étude non publiée sur un petit effectif [119], ou que d'autres facteurs jouent dans la transmission de personne à personne.

c) **Présentation clinique pédiatrique :**

Bien que l'infection à SARS-CoV-2 ait été décrite comme exceptionnellement symptomatique chez les enfants dans les premières publications chinoises, plusieurs séries récentes décrivent des manifestations cliniques observées dans cette population [120-123].

L'ensemble des données disponibles suggèrent que les enfants présentent des formes pauci ou asymptomatiques et que les formes graves à la phase aiguë de la maladie sont exceptionnelles.

La fréquence réelle des formes asymptomatiques chez les enfants n'est pas encore établie [121, 122]. Elle varie entre 15 et 28 % dans les études rapportées mais comme aucune étude n'a été réalisée en population et qu'aucune étude n'a testé de manière systématique une population d'enfants consultant aux urgences ou en médecine de ville, il est difficile d'évaluer le pourcentage d'enfants asymptomatiques.

Une étude conduite auprès de 291 enfants et adolescents présentant un Covid-19 virologiquement confirmé indique que 73 % d'entre eux présentait au moins un des signes suivants : fièvre (56 %), toux (54 %), difficultés respiratoires (13 %). En dehors des signes respiratoires et de la fièvre, des céphalées, des maux de gorge et des myalgies étaient observés chez un quart des enfants. Concernant la sphère digestive, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, et diarrhées étaient notés chez 5,8 à 13 % des enfants. Au total, 5,7 % des enfants ont été hospitalisés, mais cette information n'est renseignée que pour un tiers des cas, 15 ont été admis en réanimation (dont 5 âgés de moins d'un an, et 3 sont décédés) [120].

Une autre étude concernant 171 enfants avec Covid-19 rapporte que la fièvre, la toux sont présentes chez moins de 50 % des enfants, et les signes digestifs (diarrhée, vomissements) chez moins de 10 % d'entre eux [124].

Dans la série de Qiu et al. portant sur 36 enfants âgés de 3 à 5 ans avec Covid-19 confirmé, 53 % avaient une forme modérée avec pneumonie, et parmi les autres, une forme asymptomatique (28 %) ou des signes d'infection des voies aériennes supérieures (19 %). La fièvre, notée chez 36 % de l'effectif total, était supérieure ou égale à 38,5 °C chez, et entre 37,5 °C et 38,5 °C chez 25 % [121].

Parmi 41 enfants avec Covid-19 confirmés en Espagne, âgés en médiane de 1 an (IQR 0,35-8,5, extrêmes 0-15), 60 % ont été hospitalisés dont 4 en réanimation pour assistance respiratoire [125]. Parmi les présentations cliniques décrites, on distingue 15% de pneumonie virale, 12 % de bronchiolite, et 27 % de fièvre isolée.

En Italie, Parri et al. rapportent que sur 100 cas dont 79 étaient symptomatiques, 58 % avaient une forme mineure, 19 % une forme modérée et 2 % une forme grave ou critique. Cliniquement, ils rapportent 54 % de fièvre, 44 % de toux, 23 % de difficultés alimentaires, 22 % de rhinorrhée, 10 % de nausées-vomissements, 9 % de diarrhée, et 9 % de fatigue. Seul 1 cas a eu besoin d'oxygène [123].

A Marseille, les données cliniques de 130 enfants atteints ont été rapportées. Parmi ces derniers, 32,3 % étaient asymptomatiques et dépistés positifs dans le cadre d'une enquête familiale. On retrouvait une toux dans 31,5 %, une fièvre dans 27,7 %, de la diarrhée dans 18,5 % des cas [126].

Les signes sont souvent non spécifiques, parfois limités à une fièvre isolée [127], parfois similaires à une infection des voies aériennes supérieures, ou à ceux rapportés dans le Covid-19 de l'adulte, décrits précédemment dans le texte.

La survenue brutale d'une anosmie sans rhinite associée a ainsi été rapportée chez des enfants positifs pour le SARS-CoV-2, et doit, comme chez l'adulte, faire évoquer le diagnostic. Dans la série marseillaise, l'agueusie et l'anosmie, systématiquement recherchées, étaient présentes dans 13,1 % et 15,4 % des cas, respectivement [126].

Le tableau de l'annexe 3 reprend les données cliniques des études réalisées chez l'enfant.

Bien que la fréquence des formes cliniques de Covid-19 conduisant à une hospitalisation soit beaucoup moins élevée que celle observée dans la population adulte, les plus jeunes enfants (moins de 1 an) et ceux présentant des comorbidités

connues comme facteurs de risque de forme grave sont les plus à risque d'être hospitalisés [120, 128]. Ces derniers représentant la majorité des cas admis en réanimation, qui comptent pour 0,6 à 2 % des cas pédiatriques.

Le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie rapporte que dans la cohorte de patients hospitalisés dans les services de pédiatrie français ces dernières semaines, les moins de trois mois représentent une proportion importante. Le tableau clinique réalisé est souvent celui d'une fièvre isolée, sans signe respiratoire. Cette fièvre est dite parfois « mal tolérée » car ces enfants sont souvent irritables, geignards, hypotoniques évoquant des formes neurologiques. A noter que la C réactive protéine et la numération formule sanguine sont normales mais que l'examen tomodensitométrique pulmonaire lorsqu'il est réalisé est souvent pathologique [129].

Il est probable que la sur-représentation des enfants de moins de 3 mois (et plus particulièrement les moins de 1 mois) soit liée au fait qu'ils font l'objet d'un bilan étiologique hospitalier quasi-systématique devant la présence d'une fièvre.

Les enfants peuvent cependant faire des formes graves : 27 enfants de moins de 18 ans ont été admis en réanimation pédiatrique de l'Hôpital Necker Enfants malades entre le 10 février et le 20 avril 2020 pour Covid-19 (RT-PCR positive 24/27, RT- PCR négative mais TDM thoracique évocatrice 3/27) [130]. Parmi ces enfants, 70 % présentaient une comorbidité : neurologique (7/27), respiratoire (4/27), hématologique (drépanocytose 4/27, autre 2/27), génétique (3/27) ou rénale. Ils ont présenté une dysfonction respiratoire dans 89 % des cas, cardio-vasculaire dans 22 %. Cinq enfants sont décédés, dont deux avec une co-infection bactérienne, deux autres avec une comorbidité lourde. Une patiente de 16 ans sans comorbidité est décédée d'un SDRA lié au SARS-CoV-2.

Chez l'adolescent, les formes cliniques de l'adulte sont observées, y compris les formes graves avec SDRA en cas de comorbidité, en particulier l'obésité.

d) **"Paediatric inflammatory multisystem syndrome" (PIMS) :**

À partir du mois d'avril 2020, ont été rapportés des cas d'enfants présentant un nouveau tableau clinique qui a été nommé « syndrome d'inflammation multisystémique lié au SARS-CoV-2 associé ou non à une défaillance cardiovasculaire » ou *paediatric inflammatory multisystem syndrome* (PIMS) ou *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) [131]. Plusieurs éléments suggèrent que cette entité est de nature post-infectieuse : chronologie décalée de 2 à 4 semaines par rapport au contage ou à l'infection, sérologies positives en IgG et RT-PCR négatives ou faiblement positives [132]. Un grand nombre d'enfants étaient d'origine ethnique africaine ou antillaise, sans que cela puisse être mieux précisé puisque les statistiques ethniques sont interdites en France.

- La présentation clinique associe à des degrés divers :
  - une fièvre élevée > 39°C ;
  - une altération de l'état général (asthénie franche, douleurs diffuses) ;
  - des troubles digestifs fréquents : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées ;
  - des céphalées, voire un méningisme ;
  - des signes de défaillance cardiovasculaire parfois infra-cliniques : pâleur, asthénie, dyspnée, douleur thoracique, tachycardie, hypotension artérielle, hépatomégalie, avec parfois troubles de conscience. La dysfonction cardiaque est globale ou ventriculaire gauche (diminution de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche), avec souvent une vasoplégie

associée [133]. La troponine et/ou le NT-ProBNP sont élevés. Une insuffisance rénale est parfois associée ;

- des signes retrouvés dans le syndrome de Kawasaki : érythème plus ou moins marqué (un rash scarlatiniforme est possible), conjonctivite, chéilite, polyadénopathies cervicales et abdominales, dilatation/hyperéchogénicité coronarienne [134]. En revanche l'âge est inhabituel pour un syndrome de Kawasaki puisque la majorité des enfants est âgée entre 5 et 14 ans.
- des sérites : épanchement pleural, péritonéal, péricardique.

- Sur le plan biologique, il est noté :
  - Un syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP, Procalcitonine et fibrinogène sont souvent très élevés).
  - Plus rarement des signes en faveur d'un syndrome d'activation macrophagique : thrombopénie et lymphopénie profonde (ce qui les distingue des syndromes de Kawasaki classiques [134], ferritinémie élevée…
  - Parfois, une élévation des D-dimères.

Plusieurs enfants ont été opérés pour suspicion de péritonite car les douleurs abdominales sont fréquentes lors de la présentation clinique initiale, avec découverte d'une instabilité hémodynamique et d'une défaillance cardiaque en peri-opératoire.

L'European CDC a publié le 15 mai 2020 un rapport sur le nombre de cas vus en Europe [135]. Au total, 230 cas avaient été colligés. Deux enfants étaient décédés. Trois autres décès ont été rapportés aux États-Unis.

Les CDCs américains, en date du 14 mai 2020, rapportent 102 cas sur le territoire américain et propose une définition de cas [136] :

- Individu < 21 ans présentant une fièvre (température ≥ 38°C depuis ≥ 24 heures ou une sensation de fièvre depuis ≥ 24 heures), des signes biologiques d'inflammation (une élévation de un ou plusieurs des paramètres suivants (liste non limitative) : C-réactive protéine, vitesse de sédimentation, fibrinogène, procalcitonine, D-dimères, ferritine, LDH, IL-6, neutrophiles… , ou baisse des paramètres suivants (liste non limitative) : lymphocytes, albumine…) et une atteinte de plusieurs systèmes (2 au moins) : cardiaque, rénal, respiratoire, hématologique, gastro-intestinal, dermatologique, neurologique) ;
- ET : pas d'autre diagnostic plausible ;
- ET : RT-PCT ou sérologie ou test antigénique positif, en faveur d'une infection à SARS-Cov-2 récente, ou exposition à un cas suspecté ou confirmé de Covid-19 dans les 4 semaines précédant le début des symptômes ;

L'équipe de Necker-Enfants malades (Paris) rapporte 21 enfants admis dans leur hôpital pour des signes de maladie de Kawasaki entre le 27 avril et le 11 mai 2020 [137]. Huit d'entre eux avaient une RT-PCR SARS-CoV-2 positive et 19 une sérologie positive en IgG. Deux enfants étaient négatifs en RT-PCR et sérologie SARS-CoV-2, dont un avait un tableau de Kawasaki typique. On retrouvait une histoire récente ORL ou une fièvre < 48 h chez 9 enfants, une anosmie chez 1, avec une médiane de 45 jours entre ces signes et le début des signes de Kawasaki. Un contact récent avec un sujet suspect de Covid-19 était noté chez 10 enfants (5 fois avec un contact fortement suspect, et une fois avec un contact positif en RT-PCR). On notait une ascendance Africaine ou Caribéenne chez 57 % des enfants, Asiatique chez 10 %. Dix-sept enfants ont été admis en unité de soins

intensifs, 12 ont été considérés comme ayant un choc lié à une maladie de Kawasaki, 14 ont reçu des traitements inotropes pour myocardite, 11 ont nécessité une ventilation mécanique. Tous les enfants ont reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse et ils ont tous guéri.

Au 17 mai 2020, la France rapporte 108 cas de PIMS, dont 79 confirmés, 16 probables et 13 possibles [138]. Ces cas sont survenus de façon groupés 4 à 5 semaines après le pic épidémique. L'âge médian des enfants était de 8 ans (IQR 5-11 ans). Au total, 70 % présentaient des signes de myocardites, 61 % de signes compatibles avec une maladie de Kawasaki, 22 % des sérites, 23 % des signes d'activation macrophagique. Au total, 67 % ont été admis en unité de soins intensifs pédiatriques, parmi lesquels 73 % ont nécessité un support vasopresseur et 43 % une ventilation mécanique. Un enfant est décédé.

e) Nouveau-né et Covid-19

Dans plusieurs séries de cas publiées, si la gravité de l'infection maternelle peut avoir des conséquences sur le devenir du nouveau-né (prématurité induite, détresse respiratoire en lien avec la nécessité d'une césarienne, ...), la transmission verticale de la mère à l'enfant n'a été confirmée que dans un cas [139-144]. Certains nouveau-nés ont cependant pu être trouvés infectés très précocement (30-36 heures de vie) probablement par transmission post-natale à partir de leur mère. Leur évolution a été favorable et la forme clinique présentée était sans gravité.

6.4.2 Formes du sujet âgé

a) Formes cliniques

Peu d'études relatives à la symptomatologie du Covid-19 dans la population âgée sont disponibles.

Une série portant sur un cluster observé en EHPAD rapporte des malaises et des nausées dans 17 % et 13 %, des cas confirmés respectivement [33]. Elle rapporte aussi que les formes asymptomatiques sont aussi présentes y compris chez les individus les plus âgés. Une première étude (*in press*) ne faisait toutefois pas état de particularités chez le sujet âgé [145].

Les résultats d'une enquête concernant 353 patients de plus de 70 ans, pris en charge dans 35 centres gériatriques en France, montre qu'à la symptomatologie classique du Covid-19 s'ajoutent chez les personnes âgées des signes plus atypiques :

- Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, la survenue <u>brutale</u> des manifestations cliniques suivantes :
  - signes digestifs : diarrhée, nausées ou vomissements ;
  - altération de l'état général, isolée ou non ;
  - chutes.
- Chez les patients présentant des troubles cognitifs, le syndrome confusionnel hypo ou hyper actif paraît plus fréquent, alors que la fièvre est moins fréquente (45 % des cas comportant des signes cognitifs avait une température inférieure à 38°C) de même les signes respiratoires et ORL.
- L'infection peut aussi ne se manifester que par une décompensation brutale de pathologie antérieure [31].

Enfin, une étude plus récente relatant l'expérience d'une unité de court séjour gériatrique, a montré les mêmes tendances sur la symptomatologie [146].
Quelques études en Ehpad ont aussi montré qu'il existait des formes asymptomatiques chez les sujets âgés même très dépendants (voir infra : épidémie en Ehpad).
Au total, une diarrhée, une altération de l'état général, des chutes, ou un syndrome confusionnel de survenue brutale chez une personne âgée en l'absence d'autres maladies aiguës évidentes doivent faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période épidémique.

b) Traitement de support « patients âgés »

Les risques pour le patient âgé sont de 3 ordres : (i) complications aigües liées aux décompensations de pathologies chroniques aggravant le tableau clinique et impactant le pronostic à court et moyen termes (de la même façon que la grippe). (ii) Les syndromes gériatriques (syndrome confusionnel, syndrome d'immobilisation, chute, (iii) l'ensemble aboutit à l'augmentation du risque de dépendance nosocomiale.

La prise en charge nécessite donc une surveillance rapprochée pour diagnostiquer rapidement ces complications et la mise en œuvre de prises en charge spécifiques (médicales et soignantes).

Les grandes lignes de prise en charge de support (en sus des recommandations déjà mentionnées pour l'adulte, et des recommandations de prise en charge en fin de vie) sont :

- prévention du syndrome d'immobilisation par prévention des escarres et prévention de la maladie thromboembolique selon recommandations nationales [147] ;
- réhabilitation précoce pour lutter contre la dépendance nosocomiale [146] ;

- diagnostic et prise en charge du syndrome confusionnel et de ses étiologies [148]. A titre d'exemple, des unités Covid dédiées avec une organisation spécifique à ces patients permettront de limiter le recours à des contentions physiques ou chimiques délétères qu'il convient d'éviter dans la mesure du possible (la déambulation peut être rendue possible par une adaptation avec les équipes d'hygiène des mesures de précautions) [149] ;
- diagnostic et prise en charge de la malnutrition protéino énergétique [150] ;
- prise en charge médicamenteuse : veiller aux interactions avec les traitements spécifiques anti-infectieux et les autres traitements de support ; exemple : évaluer la pertinence de la prescription des traitements habituels : éviter les sevrages en benzodiazépines sauf contexte d'hypovigilance, évaluer la pertinence des traitements anti HTA/diurétiques en fonction de la volémie.

c) Bilan initial chez le sujet âgé :

Le bilan initial à réaliser en cas de Covid-19 du sujet âgé ne semble pas devoir être différent de celui de l'adulte. Aucune étude n'a ciblé cette problématique.

Cependant, compte tenu de la fréquence des comorbidités présentes parfois ignorées, l'importance des maladies cardiovasculaires dans cette population (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque et embolie pulmonaire) et les risques particuliers associés au Covid-19, il semble important de ne pas oublier certains marqueurs pronostiques tels que lymphopénie, troponine qui peuvent facilement être réalisés (avis d'expert).

d) Facteurs pronostiques du Covid-19 chez le sujet âgé

Pour toutes les études pronostiques, l'âge est un facteur de risque y compris chez les personnes très âgées pour l'ensemble des individus hospitalisés [151]. Les premières estimations de mortalité dans la population chinoise de 2,3 % (1023 sur 44 672) identifient le grand âge (>80 ans) avec 14,8 % de mortalité (208 sur 1 408) comme un facteur pronostique majeur.

Cependant il existe des variations importantes en fonction du mode d'analyse et de la typologie des épidémies ; aux États Unis la répartition de la mortalité est la suivante : chez les ≥ 85 ans : de 10 % à 27 % ; pour la tranche d'âge 65–84 : de 3 % à 11 % pour les 55-64 ans : de 1 % to 3 % ; et <1 % pour les 20–54 ans [152].

En Corée du Sud, les taux de mortalité ont varié de 0,2 % à <1 % chez les moins de 65 ans et ont été maximaux chez les plus de 80 ans (3,7 %) [153]. Les mêmes données sont rapportées quand on s'intéresse spécifiquement aux pneumonies confirmées [154].

Les données de Santé publique France au 4 juin 2020 [155] montrent qu'une majeure partie des décès (28 940) est survenue chez les individus âgés (90 % chez les plus de 65 ans, 75 % chez les plus de 75 ans) dont plus de 13 800 ont concerné des résidents d'Ehpad hospitalisés (3 615) ou non hospitalisés (10 264) ; il faut noter que d'une part les décès de ces patients sont présumés en lien avec le Covid-19 et que d'autre part, des données à venir permettront de mieux connaître les réelles causes de décès dont certaines sont potentiellement liés au confinement.

En outre, il ne s'agit que des décès déclarés et les remontées de tous les Ehpad ne sont probablement pas comptabilisées. Comme l'atteste le site Euromomo [156], la France ainsi que quelques autres pays européens (Italie, UK, Espagne, Pays Bas, Belgique) présentent pendant plusieurs semaines un excès de mortalité hebdomadaire de plusieurs milliers de décès particulièrement chez les plus de 65 ans [156].

Cependant on peut aussi constater les variabilités régionales des taux de mortalité qui semblent confirmer l'importance des dynamiques épidémiques comme facteurs de mortalité dans ces populations [155].

Les cofacteurs de mortalité rapportés dans la littérature sont le genre masculin, les comorbidités (diabète, pathologies cardiovasculaires, obésité, insuffisance rénale chronique et cancer) aussi présents dans la population âgée [157].

e) Suivi post Covid-19 chez le sujet âgé

Le Covid-19 peut entrainer un déconditionnement physique (probablement une sarcopénie et une perte de la force musculaire), une dénutrition, une désadaptation cardiorespiratoire mais également des épisodes confusionnels avec un retour lent à l'état cognitif antérieur. L'ensemble de ces altérations va nécessiter une réadaptation voire une rééducation fonctionnelle ou/et respiratoire. Disposer d'informations relatives à l'état antérieur permettra d'identifier au mieux le déclin induit par l'infection et d'évaluer les objectifs d'un séjour en soins de suite réadaptation. La prise en charge psychologique parallèle sera primordiale du fait de possible stress post-traumatique secondaire à la violence de l'hospitalisation (physique et psychique).

Tous ces patients seront à haut risque de chute et de fracture du col du fémur, et une attention particulière devra être portée sur la charge nutritionnelle et fonctionnelle. On ne peut, à ce stade, que renforcer les messages sur la prévention vitamino-calcique de l'ostéoporose (recommandation GRIO 2019) http://www.grio.org/documents/page/COVID-19-GRIO.pdf

S'agissant de la réhabilitation respiratoire spécifique chez le sujet âgé seul un essai randomisé est publié [158] ; il montre l'impact positif chez des sujets âgés de 70 ans de moyenne d'âge, d'une réhabilitation respiratoire de 6 semaines sur les paramètres respiratoires, la qualité de vie et l'anxiété.

f) Epidémies en Ehpad

Plusieurs épidémies ont été décrites dans la littérature principalement aux États-Unis et au Royaume-Uni (159, 160).

Elles ont, pour 2 d'entre-elles, décrit de forts taux d'attaque, une transmission croisée certaine en lien avec des visiteurs ou des professionnels, des taux de mortalité ou d'incidence variables de 15 % à plus 40 % selon la dynamique épidémique et avec des mesures de confinements très variables. Les comorbidités cardiovasculaires, davantage que l'âge, étaient retrouvées comme facteur prédictif de mortalité pour ces résidents de plus de 80 ans. Les excès de mortalité étaient variables comparativement aux années précédentes pouvant atteindre plus 300 % [160]. Les analyses sont cependant complexes en raison de systèmes de santé et d'adaptations à l'épidémie de Covid-19 très différents, toutes concluent néanmoins à l'intérêt potentiel d'un dépistage systématique rapide en cas de positivité dans l'Ehpad.

En France, plus de 5 000 déclarations d'au moins un cas en établissement médico-social, agrégeant plus de 38 800 cas confirmés parmi les résidents et plus de 16 300 cas parmi les professionnels ont été réalisées [155]. Il semble exister une grande variabilité de taux d'attaque, mais 3 types d'épidémie semblent se dessiner (avis d'expert) : (i) un à quelques cas déclarés (taux d'incidence quotidienne et taux d'attaque très faibles), (ii) plusieurs cas croissant sur plusieurs semaines (taux d'incidence quotidienne faibles et taux d'attaque modérés à forts), (iii) épidémies explosives (taux d'incidence quotidienne et taux d'attaque très élevés). L'analyse des déterminants de ces épidémies institutionnelles est essentielle pour comprendre et agir sur les leviers majeurs limitant l'incidence et la transmission croisée probable dans ces établissements. Devant le risque de futurs clusters en Ehpad, il semble que comme pour les épidémies de grippe, la réactivité et la diminution de la densité de

soin, en améliorant les pratiques des mesures barrières, soient des éléments clés pour diminuer les transmissions au sein des Ehpad [159]. Pour atteindre ces objectifs, des recommandations officielles gouvernementales et des avis d'experts ont été formulés en France (présentés sur le site de la SFGG) [161] mais aussi aux États-Unis [162].

6.4.3 Femmes enceintes

a) Formes cliniques chez la femme enceinte

La revue de la littérature actuelle, bien que très limitée chez la femme enceinte, semble montrer que les symptômes sont les mêmes que ceux de la population générale pour la grande majorité des femmes qui donc ne ressentiraient que de légers symptômes : rhinite ou syndrome grippal avec potentiellement de la toux, une fièvre ou une dyspnée. Toutefois, certaines femmes peuvent également présenter des symptômes plus graves tels que la pneumonie ou le SDRA comme les autres populations à risque [163, 164].

Il faut garder à l'esprit que les pneumopathies sont une cause importante de morbi-mortalité chez les femmes enceintes 165, 166]. Ainsi, les patientes développant une pneumopathie quelle qu'en soit l'étiologie devaient, dans une étude assez ancienne, dans 25 % des cas, être hospitalisées dans des unités de soins intensifs avec une assistance ventilatoire [167]. En effet, comme pour d'autres maladies infectieuses, les changements physiologiques maternels accompagnant la grossesse (modification de l'immunité [168, 169] et changements cardio-pulmonaires) pourraient être à l'origine de la plus grande sensibilité et de l'augmentation de la gravité clinique de la pneumopathie [169, 170]. En 2009, les femmes enceintes représentaient 1 % des patients infectés par le virus A(H1N1)pdm09 mais 5% de tous les décès liés au virus [171]. Les patientes avec des pneumopathies seraient également plus à risque de rupture prématurée des membranes, d'accouchement prématuré, de mort fœtale in utero, de retard de croissance intra utérin et de décès néonatal [167, 172, 173].

Une revue de la littérature publiée en mai 2020 [174, 175] (118 nouveau-nés et 122 femmes enceintes) montre que les symptômes les plus fréquents sont la fièvre (57,6 %), la toux (31,7 %) et les difficultés respiratoires (13,7 %). En France, une cohorte multicentrique sur 4 hôpitaux de 100 patientes en cours de publication et donc non représentée dans cette revue de la littérature, retrouve comme symptômes principaux la toux (80 %), la fièvre (62 %), la dyspnée (30 %) et l'anosmie (17 %) [144].

Lorsque qu'on analyse ce qui avait été retrouvé pour le SARS ou le MERS, sur des très petites séries, il y avait dans certains cas des issues obstétricales défavorables avec des fausses couches, des accouchements prématurés et des décès maternels mais sans comparaison à des patientes non exposées [176, 177]. D'autres études, quant à elles ne montraient pas de relation significative entre l'infection et le risque de fausse couche ou de perte fœtale au deuxième trimestre [178]. Parmi les 33 patientes qui ont accouché dans la série de 100 cas de Covid-19 [144], 52 % ont accouché par voie basse. Douze césariennes sur 16 ont été faites en raison d'une détresse respiratoire maternelle. Une enquête nationale rapide (non inclue dans la revue sus-citée) retrouve un taux de prématurité de 27,6 % parmi les patientes Covid-19 + (50/181). Une césarienne en lien avec la gravité de la maladie Covid-19 a été pratiquée chez 45/181 patientes Covid-19 + [179]. Pour de nombreuses patientes la grossesse est toujours en cours. On notera que dans la littérature deux patientes ont eu besoin d'ECMO et la prématurité semble être fréquente, même si on ne peut pas différencier la part de prématurité induite et spontanée. Les données sont très limitées et par analogie avec les autres coronavirus, une attention particulière doit être accordée aux femmes enceintes atteintes notamment de comorbidités qui pourraient être infectées par le SARS-CoV-2 [140].

Par ailleurs, au-delà de l'éventuelle gravité de l'infection maternelle il existe des préoccupations concernant l'effet potentiel sur l'issue fœtale et l'état néonatal *via* une potentielle transmission materno-fœtale.

b) Chez le fœtus et le nouveau-né

Les connaissances sont très limitées sur le sujet.

Les mécanismes de transmission possibles ont été revus par Egloff et al. [174]. La virémie maternelle, condition nécessaire à une transmission est rare (entre 1 et 15 % des patients, d'autant plus si l'atteinte maternelle est grave) [180, 181]. Le récepteur nécessaire à l'intégration du virus dans les cellules (ACE2) est peu présent au niveau du placenta, même si sa présence augmente avec le terme [182]. Aucun cas de transmission materno-fœtale n'a été démontré avec les autres SARS. Une revue de la littérature a permis l'analyse de 179 nouveau-nés. Neuf cas (5%) avaient une suspicion d'infection (RT-PCR positive ou IgM positives) sans qu'il soit possible de différencier avec certitude une transmission *in utero* et une transmission *per partum* (par la filière génitale) ou *post partum*. Il n'y avait aucun cas de RT-PCR positive dans le liquide amniotique ou le placenta. Depuis cette publication, quelques articles ont mis en évidence du virus au niveau du placenta [144, 183-186]. Une atteinte placentaire n'est pas synonymie d'atteinte fœtale. Cette atteinte semble corrélée à la gravité de l'atteinte maternelle (144]. De très rares cas de transmission prénatale sont prouvés [144]. Aucune malformation n'a été décrite à ce jour en lien avec le SARS-CoV-2.

Il est nécessaire de continuer à collecter des données sur les cas cliniques d'infection au SARS-CoV-2 pendant la grossesse et d'améliorer notre compréhension de l'évolution de la maladie tout au long de la grossesse. Une recherche de SARS-CoV-2 chez tous les nouveau-nés de mère infectée doit être proposée.

c) Prise en charge des femmes enceintes infectées

Les femmes enceintes constituent un groupe nécessitant une attention particulière pour la prévention, le diagnostic et la prise en charge [187, 188]. Dans ce contexte d'épidémie de SARS-CoV-2, le groupe de travail du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) comme certains autres collèges internationaux [189] a rédigé un protocole de prise en charge des cas possibles et confirmés de SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes [190].

La HAS estime qu'il est nécessaire, au minimum, que les patientes à risque de forme grave de Covid-19, dont les femmes enceintes au 3e trimestre de grossesse, puissent se voir proposer un test diagnostique par RT-PCR dans les 24 h à 48 h avant toute hospitalisation programmée. Au mieux, la HAS préconise un dépistage systématique par RT-PCR de toutes patientes avant une hospitalisation programmée

Points clés de la prise en charge :

- S'organiser pour un circuit spécifique aux urgences des patientes suspectes.
- Dépister les femmes enceintes en cas de signes cliniques évocateurs (fièvre, toux, dyspnée).
- Pas d'hospitalisation systématique.
- Surveillance des femmes enceintes Covid-19 + en raison du risque respiratoire (en ambulatoire par téléphone ou pendant hospitalisation).
- La corticothérapie de maturation fœtale est possible.

  Au cours de la grossesse, la bétaméthasone (une injection de 12 mg suivie d'une autre 24 h après, soit au total 24 mg) est prescrite pour diminuer de façon très importante les risques liés à la prématurité (accélération de la maturation fœtale). Cette thérapeutique de première importance n'est pas contre indiquée en cas d'infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte associée à un risque de prématurité. Comme il en est l'usage, la prescription doit toujours faire l'objet d'une évaluation de la balance bénéfice – risque et d'une discussion multidisciplinaire, particulièrement dans ce contexte.

- Pas de séparation mère-enfant.
- Dépistage du nouveau-né.
- Allaitement possible.
- Respect permanent des mesures barrières.

Pour ce qui est du cas particulier de la femme enceinte, il est précisé dans ce rapport qu'aucun essai clinique dans cette population n'a été réalisé. Certains médicaments sont fréquemment utilisés au cours de la grossesse (chloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir, oseltamivir, IFN), pour d'autres les connaissances sont très parcellaires (remdésivir…) [191]. Les prescriptions afin de traiter le SARS-CoV-2 doivent donc respecter les préconisations de ce rapport. Si une patiente est traitée pour une autre raison par un de ces traitements, il doit être poursuivi après réévaluation éventuelle de son intérêt.

6.4.4 Formes des immunodéprimés

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, une vigilance particulière a porté sur la population des immunodéprimés, du fait du risque théorique de gravité particulière sur ce terrain. Les données épidémiologiques de surveillance du Covid-19 transmises par Santé publique France indiquent que les immunodéprimés représentaient 7 % des patients admis en réanimation et 10 % des patients décédés en réanimation (bulletin hebdomadaire du 2 Juin 2020), et que 2 % (166 sur 10 923) de l'ensemble des patients décédés étaient immunodéprimés [192]. Dans l'importante série du Royaume-Uni portant sur 20 133 patients atteints de Covid-19, 10 % étaient cancéreux, 4 % présentaient une hémopathie maligne, 9,8 % étaient atteints de maladie rhumatoïde, 9,3 % étaient sous immunosuppresseurs et 0,5 % étaient infectés par le VIH. Néanmoins, aucun de ces facteurs d'immunodépression n'était associé de manière indépendante à la mortalité [193].

Plusieurs revues systématiques de la littérature concluent à l'absence d'impact majeur de l'immunosuppression sur la gravité de la maladie Covid-19, en dehors de la population des patients cancéreux qui sont plus à risque de formes graves [194-195]. Très peu d'études ont mis en évidence des spécificités cliniques de l'infection Covid-19 chez les immunodéprimés.

- **Patients d'onco-hématologie**

  Plusieurs études suggèrent que ces patients sont plus à risque d'infection Covid-19 et que la morbidité et la mortalité associées à l'infection sont plus élevées dans cette population [196-199]. Le risque de contracter le virus était 2 fois plus important que dans la population générale dans une étude chinoise incluant 1524 patients cancéreux [200]. En revanche, peu de travaux détaillent les particularités cliniques de l'infection dans cette population. Dans une étude rétrospective cas-témoin comparant 232 patients cancéreux à 519 patients non cancéreux, les patients cancéreux présentaient plus fréquemment une dyspnée et des expectorations, et moins fréquemment une dysphagie ou une rhinorrhée que les patients non cancéreux. La TDM thoracique montrait plus fréquemment des opacités éparses en verre dépoli. Sur le plan biologique, les patients cancéreux avaient des concentrations sériques de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL6, IL2R), de CRP et de procalcitonine également plus élevés, et plus d'arguments biologiques témoignant de défaillances multi-organiques. Chez les patients cancéreux l'infection était plus sévère, la durée d'hospitalisation plus prolongée et la mortalité plus élevée. Le risque d'infection sévère était plus élevé chez les patients cancéreux âgés, ceux ayant un score de performance ECOG élevé et un cancer à un stade avancé, ainsi que chez ceux ayant été traités par

thérapie ciblée ou immunothérapie [201]. Une autre étude rétrospective comparant les caractéristiques de 105 patients cancéreux à 536 patients non cancéreux révèle un taux plus élevé de détresses respiratoires et moins de formes fébriles dans le groupe des patients cancéreux [199].

- **Patient infecté par le VIH**

  La présentation clinique de l'infection par le Covid-19 ne semble pas revêtir de caractéristiques particulières par rapport à la population générale [202], mais aucune étude comparant des patients VIH à des patients non VIH n'a été conduite à ce jour.

- **Transplanté d'organe solide**

  Les expériences monocentriques rapportées par différents pays ne révèlent pas de particularités cliniques propres de l'infection Covid-19, tant en termes de présentation clinique initiale que de complications, les comorbidités sous-jacentes constituant les principaux facteurs pronostiques [203-205]. Seule la cohorte espagnole suggère une présentation clinique plus bruyante, avec des taux plus élevés de pneumonies (72,2 %), de syndromes de détresse respiratoire aiguë (38,9 %) et de passages en réanimation (11,1 %) par rapport à l'ensemble de la population espagnole, ainsi qu'une fréquence importante (27,8 %) de symptômes gastro-intestinaux [206].

- **Patients traités par immunosuppresseurs pour une affection non cancéreuse**

  Les données actuelles ne suggèrent pas d'incidence d'hospitalisation plus importante ni de gravité particulière par rapport à la population générale présentant une infection Covid-19 [207, 208]. Dans une étude comparant les caractéristiques de l'infection Covid-19 chez des patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique ou une maladie systémique autoimmune essentiellement (n=52), dont 75 % recevaient des immunosuppresseurs, à des patients ne présentant pas de polyarthrite rhumatoïde, aucune différence en termes de manifestations cliniques ou biologiques n'était observée [209]. Chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales, des symptômes digestifs à type de diarrhée sont fréquemment observés [210]. Une série française récente non comparative portant sur 17 patients lupiques rapporte un taux élevé de pneumopathies interstitielles (76 %) et d'insuffisance respiratoire (65 %), et des taux élevés de dyspnée, céphalées et diarrhée [211]. Dans la cohorte Française de 710 patients avec maladies inflammatoires rhumatismales chroniques (63 % de polyarthrites rhumatoïdes et spondylarthrites, 15 % de connectivites, 9 % de vascularites systémiques) ayant fait une infection à Covid-19, la prise de corticoïdes (≥ 10 mg/j) et la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse sont associées à des formes plus sévères de l'infection, avec significativement plus de décès quelle que soit la dose de corticoïdes. La prise de rituximab semble constituer un sur-risque de forme sévère et de décès mais une plus large cohorte sera nécessaire pour confirmer ou non cette donnée du fait d'un possible biais d'indication. En revanche, la prise de méthotrexate apparaît associée à un moindre risque de forme sévère et de décès, avec une tendance identique pour les anti-TNF-α [212] [20]. La prise d'anti-IL6 ne constitue pas un sur-risque de forme sévère ou de décès. Les patients atteints de maladies systémiques autoimmunes ou auto-inflammatoires doivent être considérés comme des patients plus fragiles avec un sur-risque de 50 % de décès par rapport à une cohorte de référence, appariée en âge et en comorbidités, sans maladie systémique mais ceci doit être confirmé sur une plus large cohorte. A la lumière de l'ensemble de ces données, on se méfiera plus particulièrement des

pathologies autoimmunes/auto-inflammatoires responsables d'atteinte viscérale, notamment pulmonaire, rénale et cardiaque.

6.5 Complications

6.5.1 Complications respiratoires

Les données disponibles restent limitées à la sortie d'hospitalisation et au mois qui suit. Le nombre de patients inclus est également limité. Deux études se focalisent sur la fonction respiratoire [213, 214]. L'étude française de Frija-Masson et al. se focalise sur les données fonctionnelles à 1 mois (présence de syndrome restrictif ou non, anomalies de la DLCO (*diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide*) et tente de les corréler aux données scannographiques initiales et à l'oxygénorequérance initiale). Parmi les 50 patients ayant des données scannographiques et spirométriques, plus de la moitié avait une anomalie de la fonction respiratoire avec syndrome restrictif et/ou diminution de la diffusion. Aucune corrélation n'était retrouvée avec l'atteinte initiale. Les deux principales limites étaient l'absence de SDRA inclus (non évaluable à M1) et l'absence de données fonctionnelles initiales (néanmoins, la majorité n'avait pas d'histoire respiratoire antérieure à l'épisode). Dans l'étude de Mox et al., la fonction respiratoire était évaluée à la sortie d'hospitalisation (entre 20 ± 6 et 34±7 jours selon la sévérité de la pneumonie). La DLCO était diminuée dans 47,2 % des cas, la capacité pulmonaire totale dans 25% des cas, le volume expiré maximal seconde (VEMS) dans 13,6 % des cas, la capacité vitale forcée dans 9,1 %. La DLCO était plus diminuée chez les patients ayant eu une forme sévère (84,2 % *vs* 30,4 % des patients ayant une forme modérée). Liu et al. [215] ont évalué l'évolution scannographique dans le mois suivant l'hospitalisation (scanner à la sortie ; puis 1ère semaine, 2ème semaine et 3ème semaine après la sortie d'hospitalisation). Parmi les 149 patients inclus, 31,6 % avaient une TDM thoracique normale à S1 ; 50,3 % à S2 et 53 % à S3. Enfin, Yu et al., [216] ont évalué les TDM thoraciques de 32 patients hospitalisés pour Covid-19 en Chine entre janvier et février 2020 (minimum 2 TDM thoraciques durant l'hospitalisation et au moins 1 dans le suivi). Les patients étaient divisés en 2 groupes selon les données de fibrose sur la dernière TDM thoracique. Dans cette étude, 14 patients avaient des lésions typiques de fibrose sur la dernière TDM, 18 n'en avaient pas. Aucune différence en terme de comorbidités de type diabète, pathologie cardiaque, BPCO n'a été retrouvée entre les 2 groupes. Il n'a pas été retrouvée de différence en terme de corticothérapie pendant le séjour (78,6 % dans le groupe fibrose, 55,6 % dans le groupe non fibrose, p=0,266). Le nombre de segments touchés lors du diagnostic était plus important dans le groupe fibrose que dans le groupe non fibrose. Une étude s'est intéressée à la réhabilitation respiratoire précoce dans le post-Covid sur la fonction respiratoire physique et psychologique avec en particulier la prise en charge des sujets âgés [217]. Soixante-douze patients ont été inclus : 36 patients ont reçu une réhabilitation respiratoire et 36 une prise en charge classique. Après 6 semaines de réhabilitation respiratoire, la différence était significative pour le VEMS, la capacité vitale fonctionnelle, le Tiffeneau, la DLCO et le test de marche de 6 min entre le groupe réhabilitation respiratoire et le groupe pas de réhabilitation respiratoire. Le score SF36 était significativement amélioré dans le groupe réhabilitation respiratoire. Il n'a pas été retrouvé d'impact sur le score de dépression mais un impact significatif sur le score anxiété. A noter qu'un guide (basé sur des opinions d'expert, la littérature étant très faible) a été proposé par la Société de Pneumologie en Langue Française [218].

6.5.2 Complications rénales

Il existe une atteinte rénale lors du Covid-19 [219] avec 5 % des patients atteints de Covid-19 qui présentent des anomalies rénales : protéinurie, hématurie, insuffisance rénale dont le risque est plus élevé d'arriver à un décès et cela concerne 25 à 30 % des patients Covid-19 + en réanimation. Les séquelles au long cours ne sont pas connues.

6.5.3 Complications endocriniennes

Des atteintes endocriniennes sont possibles lors d'une infection Covid-19. Elles sont principalement thyroïdiennes, surrénaliennes et hypothalamo-hypophysaires.

L'infection virale est possible dans ces tissus : le récepteur ACE2 y est exprimé [220]. Une étude autopsique a montré des remaniements inflammatoires des tissus thyroïdiens et surrénaliens [221].

Il a été identifié des séquences de génome viral SARS–CoV dans le tissu hypothalamique simultanément à la présence d'un œdème et d'une dégénérescence neuronale [222]. Les remaniements inflammatoires thyroïdiens ont aussi été observés lors du SARS-cov1 [223].

Chez 61 patients touchés par le SARS-CoV ont été observées la survenue d'insuffisance corticotrope (39,7 %), thyréotrope et hypothyroïdie périphériques (6,7 %). Parmi ces derniers, 3 % avaient été en thyrotoxicose transitoire. La survenue était tardive faisant suspecter des mécanismes de dégénérescence ou d'autoimmunité [224].

6.5.4 Complications infectieuses

a) Co-infections virales

Une étude nord-américaine réalisée sur des prélèvements respiratoires naso-pharyngés analysés par PCR multiplex dans un seul établissement, montre sur 115 patients positifs à SARS-CoV-2 n'ayant pas été hospitalisés, 20 % de co-infection avec d'autres virus comme les rhinovirus/entérovirus, le virus respiratoire syncitial et d'autres coronavirus [225]. Une étude chinoise réalisée chez 92 patients positifs pour SARS-CoV-2, note une co-infection virale dans 3,2 % des cas [226. A New York, une étude sur 1996 prélèvements respiratoires effectués par PCR multiplex rapporte 2,1 % de co-infections virales [227].

b) Co-infections bactériennes

Les premières séries de patients chinois publiées, rapportent un taux faible de complications bactériennes. Dans l'étude de Huang [181] sur 41 patients où tous recevaient des antibiotiques prescrits empiriquement en raison de l'épidémie de grippe concomitante (associés dans 93 % des patients à la prise d'oseltamivir), seuls 4 (10 %) patients ont développé une pneumopathie bactérienne. Dans une autre étude chinoise sur 99 patients dont 71 % sous antibiotiques, les auteurs rapportent 4 cas d'infections fongiques et un cas d'infection polymicrobienne survenus au cours de l'hospitalisation [37]. Sur 191 patients décrits dans l'étude de Zhou et al. [38], 95 % recevaient des antibiotiques alors qu'une complication bactérienne bien définie n'a été rapportée que chez 28 (15%) patients. Enfin, parmi les patients suivis en ambulatoire, la co-infection à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* est très rare, rencontrée dans moins de 1 % des cas [225].

Parmi les patients avec intubation trachéale, une pneumonie bactérienne est survenue dans 31 % des cas. Dans une série de 52 patients hospitalisés en soins intensifs [228], dont 95 % recevaient des antibiotiques, 4 (7,7 %) ont développé une infection bactérienne associée aux soins : 1 bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* (Kp) résistante aux carbapénèmes, une pneumopathie à Kp BLSE, 1 cas d'infection à pyocyanique BLSE et une infection à *Serratia marcescens*. Sur les 24 premiers patients hospitalisés en réanimation dans la région de Seattle, aucun ne présentait une co-infection bactérienne [49].

c) Co-infections fungiques

Les publications chinoises de Chen et al. [37] et de Yang et al. [228], rapportent chez les patients en réanimation la présence d'Aspergillus sans qu'il soit permis de différencier la colonisation de l'infection. Dans la première série des 5 patients diagnostiqués en France, un seul patient hospitalisé en réanimation présentait de l'*Aspergillus flavus* dans les sécrétions trachéales traité spécifiquement mais sans effet sur l'évolution mortelle du patient [229]. Une publication allemande rapporte 5 cas d'aspergilloses pulmonaires putatives diagnostiquées selon les critères AspICU modifiés, dont 3 sont décédés malgré un traitement approprié [230]. En France, le Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques (CNRMA) dénombre au 27 avril 2020, à partir de données issues de 25 centres participants, 111 infections fongiques chez des patients atteints de Covid-19 : 57 % d'aspergillose, 30 % de fungémies (essentiellement *Candida albicans*) et 12 % de pneumocystoses.

Conclusions

La littérature documente principalement des co-infections virales avec le SARS-CoV-2 pouvant atteindre 20 %. En revanche, la co-infection bactérienne semble très rare au cours de la première semaine d'infection Covid-19 mais la recherche de ces co-infections, n'est pas systématiquement réalisée dans les publications et dépend des techniques utilisées (PCR multiplex, culture) [231].

En cours d'hospitalisation, l'infection bactérienne peut survenir chez 14 % des cas hospitalisés et semble s'intégrer dans un contexte nosocomial impliquant des infections à bactéries multirésistantes dans des séries où le pourcentage de patients sous antibiotiques est très élevé.

La présence d'agents fongiques, notamment l'*Aspergillus* spp, a été rapporté chez les patients hospitalisés en réanimation sans qu'il soit difficile d'en connaître la fréquence (recherche fongique non systématique) même si elle paraît faible [231] et la nature pathogène, la distinction entre colonisation et infection étant souvent difficile à établir.

Références

1. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
2. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 12: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
3. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
5. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology 2020:201544. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
7. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts . Lancet Infect Dis 2020 Apr 27;S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5. Online ahead of print
8. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1278–80.
9. Cereda D, Tirani M, Rovida F et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. ArXiv200309320 Q-Bio [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 May 3]; Available from: http://arxiv.org/abs/2003.09320].
10. Fontanet A, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Besombes C, Jolly N, et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 Apr [cited 2020 May 3]. Available from: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.18.20071134
11. Tong Z-D, Tang A, Li KF et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang province, China, 2020. EID Volume 26, Number 5 – May 2020
12. Pan X, Che, D, Xia Y et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis February 2020.
13. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. Journal Infec Dis 2020.
14. Li R, Pei S, Chen B. et al. (2020) Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (COVID-19). Preprint: doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20023127
15. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):411–5.
16. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 2020 ;63 706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4

17. Pan Y. Epidemiological and clinical characteristics of 26 asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. J Infect Dis 2020; https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa205.

18. Bai Y et al. Presumed Asympomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020 Apr 14; 323(14): 1406–1407 doi: 10.1001/jama.2020.2565.

19. Rothe C et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468. Epub 2020 Jan 30.

20. Qian G et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. Clin Infect s 2020. Epub March 23, 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa316.

21. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020 Apr 24;NEJMoa2008457.

22. Kimball A, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ;69 :377-381 doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1.]

23. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2020 Mar 29];25(10). Available from: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

24. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, Kinoshita R, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int J Infect Dis. 2020 Mar;S1201971220301399.

25. He X et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5.

26. Heymann DL et al. COVID-19: what is next for public health? Lancet 2020 395: 542–545 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3], [Zou L. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 382;12:1177-1179 doi: 10.1056/NEJMc2001737

27. Wölfel R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020 April 1, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

28. Zou L et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 2020 ;382;12. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.

29. Gandhi M. et al. Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control COVID-19. N Engl J Med 2020 DOI: 10.1056/NEJMe2009758

30. Mao R, Qiu Y, He JS. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.The Lancet: Gastroenterology & Hepatology|May 14, 2020 Published:May 12, 2020DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6

31. Annweiler C, Guillaume S, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, Gurin O, Gavazzi G on behalf of the SFGG COVID-19 study group. National French survey of symptoms in people aged 70 and over diagnosed with COVID-19. Lancet 2020/ CLin Infect Dis (submitted)

32. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1636-1637. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.043

33. Lin L et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020 Apr 2. pii: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.

34. Souty S, Blanchon T. Surveillance du COVID-19 par les médecins du réseau Sentinelles. IPLESP, Inserm, Sorbonne Université : Paris. 2020] et à 21% chez 350 résidents d'Ehpad Annweiler C, Lancet 2020

35. Site internet de la Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) https://sfgg.org/actualites/enquete-pugg-express-2-symptomes-du-covid-19-en-geriatrie

36. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 Jun 7]; Available from: http://www.nature.com/articles/s41591-020-0916-2

37. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

38. Zhou F, Yu T , Du R. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. Lancet2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.

39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2020 Mar 8]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044

40. Pan L, Mu M, Yang P et al Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study.Am J Gastroenterol. March 28, 2020

41. Cao Y, Liu X, Xiong L. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology. https://doi.org/10.1002/jmv.25822

42. Wong SH Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system.J Gastroenterol Hepatol. 2020 May;35(5):744-748. doi: 10.1111/jgh.15047.

43. Weber S, Mayerle J, Michael Irlbeck M, Gerbes A. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection; http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321350; http://orcid.org/0000-0001-7077-8078

44. Cai Q, Huang D, Yu H et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol. 2020 Apr 13:S0168-8278(20)30218-X. doi: 10.1016/

45. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. Liver Int [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2020 Apr 7] ; Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/liv.14470

46. Tian S. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Modern Pathology (2020). https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x.Sufan Tiang

47. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol [Internet]. 2020 Apr 10. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549

48. Lodigiani C. COVID-19 and hypercoagulability in the outpatient setting. Thrombosis research, 192 (2020) 122-123

49. Bhatraju P , Ghassemieh B, Nichols M et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. N Engl J Med 2020 May 21;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

50. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology. 2020 Mar 31:201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187

51. Moriguchi T, Harii N, Goto J. A First Case of Meningitis/Encephalitis Associated With SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062

52. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. Brain Behav Immun. 2020 Apr 10:S0889-1591(20)30465-7. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.

53. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. 2020 May;19(5):383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5

54. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. Brain Behav Immun. 2020 Apr;S0889159120306851.

55. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med. 2020;382(20):e60. doi:10.1056/NEJMc2009787

56. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. March 13, 2020 (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm ?abstract_id=3550025) (preprint).

57. Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. Int J Stroke. 2020 May 3;174749302092323.

58. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Mar 30]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846

59. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Apr 13]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763844

60. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 1;NEJMoa2007621.

61. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020 Apr 30;cvaa106.

62. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1653–9.

63. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2020 Apr 13]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524

64. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Apr 13]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845

65. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020 Mar 21;CIRCULATIONAHA.120.046941.

66. Li J-W, Han T-W, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen Y-D, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Apr;S0033062020300803.

67. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. N Engl J Med. 2020 Apr 17;NEJMc2009020.$

68. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Guang Li, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans [Internet]. Pathology; 2020 Apr [cited 2020 May 12]. Available from: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.06.20050575

69. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock: COVID-19 does not spare the heart. Eur J Heart Fail [Internet]. 2020 Apr 11 [cited 2020 May 12]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.1828

70. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J. 2020 Mar 16;ehaa190.

71. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. Eur Heart J. 2020 Mar 30;ehaa253.

72. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Apr 13]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763843

73. Doyen D, Moceri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. The Lancet. 2020 May;395(10235):1516.

74. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020 May;31(5):1003–8.

75. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 28 févr 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

76. Recalcati S ., Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective.J Eur Acad Dermatol 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387

77. Marzano AV. et al. 2020 Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol 2020 https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044

78. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):509-510. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.045

79. Covid-19 et lésions cutanées. Point d'étape N°2 COVIDSKIN de la SFD https://evenements-sfd.fr/?mailpoet_router&endpoint=view_in_browser&action=view&data=WzIwMiwiN2JlOTYzZDgxN2RiIiwwLDAsMTQ5LDFd

80. Mazzotta F et al. Acroischemia acuta nel bambino in tempo di COVID-19. Dermatologia Pediatrica, Bari 2020. https://www.fip-ifp.org/wcontent/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf

81. Alramthan et al. A case of COVID 19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report on Middle East. Clin Exp Dermatol 2020. doi:10.1111/ced.14243

82. Estebanez A. et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution.J Eur Acad Dermatol 2020. doi:10.1111/jdv.16474

83. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(7):e291-e293. doi:10.1111/jdv.16526

84. Lan J et al., Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. J Am Acad Dermatol 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.014

85. Cavanagh G. et al. Rational hand hygiene during COVID-19 pandemic. ;J Am Acad Dermatol 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.090. Recommandations de la Société Française de Dermatologie. https://evenements-sfd.fr/wp-content/uploads/2020/04/Prenez-soin-de-vos-mains-Mesures-COVID-19.pdf

86. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1

87. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30297-8. doi:10.1016/S1473-3099(20)30297-8

88. Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832

89. Withcroft KL, Hummel T, JAMA. 2020; doi: 10.1001/jama.2020.8391

90. Shetty R, D'Souza S, Lalgudi V. What ophthalmologists should know about conjunctivitis in the COVID-19 pandemic? Indian J Ophthalmol. 2020;68(5):683.

91. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Annals of Internal Medicine. 2020 Apr 17;M20-1176.

92. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. Journal Français d'Ophtalmologie. 2020 May;43(5):389–91.

93. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Canadian Journal of Ophthalmology. 2020 Apr;S0008418220303057.

94. Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. IDCases. 2020;20:e00774.

95. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol. 2020 Apr 24;jmv.25938.

96. Kuo IC, O'Brien TP. COVID-19 and ophthalmology: an underappreciated occupational hazard. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 May 15;1–9

97. Sun C, Wang Y, Liu G, Liu Z. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. Front Public Health. 2020 Apr 24;8:155.

98. Viner RM, Mytton OT, Bonell C et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 infection amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint server 2020 doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126. [published Online First: 24 May 2020

99. Wu J, Huang Y, Tu C, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. Clin Infect Dis 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa557 [published Online First: 2020/05/12

100. Wang Z, Ma W, Zheng X, et al. Household transmission of SARS-CoV-2. J Infect 2020 doi:10.1016/j.jinf.2020.03.040 [published Online First: 2020/04/14

101. Li W, Zhang B, Lu J, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. Clin Infect Dis 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa450 [published Online First: 2020/04/18

102. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science 2020 doi: 10.1126/science.abb8001 [published Online First: 2020/05/01

103. Jing QL, Liu MJ, Yuan J, et al. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. medRxiv preprint server 2020 doi: 10.1101/2020.04.11.20056010. [published Online First: 15 April 2020

104. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. JAMA internal medicine 2020 doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2020 [published Online First: 2020/05/02

105. Mizumoto K, Omori R, Nishiura H. Age specificity of cases and attack rate of novel coronavirus disease (COVID-19). MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033142

106. NCIRS NCfIRaS. COVID-19 in schools - the experience in NSW. Sydney: NSW Government, 2020. Disponible sur : http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf [consulté le 18/072020]

107. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. Spread of the SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med 2020 Apr 14. doi:10.1056/NEJMoa2006100

108. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C et a. Suppression of COVID19 outbreak in the municipality of Vo', Italy. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157

109. STUDY ENE-COVID19: First Round National Sero-epidemiology study of SARS-CoV-2 infection in Spain: Preliminary Report 13 May 2020: Ministry of Health, Spain, 2020

110. Children and COVID-19. Amsterdam: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2020. Disponible sur : https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19

111. The presence of COVID-19 in the Stockholm region 26 March - 3 April 2020: Swedish Public Health Agency, Folkhalsomyndigheten, 2020

112. Office for national statisitcs. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey. London: Office for National Statistics, 2020. Disponible sur : https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveypilot/2july2020

113. Streek H, Schulte B, Kummerer BM. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. medRxiv preprint server 2020 doi:10.1101/2020.05.04.20090076 [published Online First: 8 May 2020

114. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Repeated seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in a population-based sample. medRxiv preprint server 2020 doi:10.1101/2020.05.02.20088898 [published Online First: 6 May 2020

115. Levy C, Basmaci R, Bensaïd P et al. Changes in RT-PCR-positive SARS-CoV-2 rates in adults and children according to the epidemic stages. medRxiv 2020.05.18.20098863; doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20098863].

116. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders : time to go back to school. Arch Dis Child. 2020 May 5:archdischild-2020-319474. doi: 10.1136/archdischild-2020-319474

117. Danis K, Epaulard O, Benet T et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. Clin Infect Dis 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa424

118. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. https://zoonosencharitede/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-

ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-loadby-patient-age.pdf. 2020]. Il est possible que le nombre d'enfants ayant une charge virale élevée soit moindre que chez les adultes, comme suggéré dans une étude non publiée sur un petit effectif

119. Colson P, Tissot-Dupont H, Morand A et al. Children account for a small proportion of diagnoses of SARS-CoV-2 infection and do not exhibit greater viral looads than adults. https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/]

120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020MMWR https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w

121. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25:S1473-3099(20)30198-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.

122. Wei M, YuanJ,; Liu Y et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020;323(13):1313-1314. doi:10.1001/jama.2020.2131

123. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy.N Engl J Med. 2020 May 1:NEJMc2007617. doi: 10.1056/NEJMc2007617.

124. Lu X, Zhang L, Du H et al. April 23, 2020. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073

125. Tagarro A, Epalza C, Santos M et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. Published online April 8, 2020 doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346

126. Morand A, Matteudi T, Fabre A et al. Open screening of SARS-CoV-2 infections in the pediatric population in Marseille, southern France. https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/]

127. Paret M, Lighter J, Pellett Madan R. SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Febrile Infants Without Respiratory Distress. Clin Infect Dis. 2020 Apr 17;ciaa452. doi: 10.1093/cid/ciaa452.

128. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 Mar 16:e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.

129. Infovac-France. Manifestations cliniques du COVID-19 chez l'enfant, 26 Avril 2020 : https://www.infovac.fr/docman-marc/public/covid-19/1671-manifestations-cliniques-du-covid-19-chez-l-enfant-def-020420/file.

130. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Arch Pediatr 2020, https:// doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.010.

131. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al.Hyperinflammatory Shock in Children During COVID-19 Pandemic. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

132. COVID-19 : Santé publique France. Point épidémiologique du 14 mai 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020.

133. Belhadjer Z, Méot M , Bajolle F. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.

134. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Published:May 13, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X

135. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020

136. CDC Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponbile sur : https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp

137. Toubiana J, Poirault C, Corsia A et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ 2020369:m2094 | doi: 10.1136/bmj.m2094

138. Belot A, Antona D, Renolleau S et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatoru multisystem syndrome, a epidemiological study, France, 1 March ti 17 may 2020. Euro Surveill 2020;25(22):pii=2001010. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010

139. Li Y, Zhao R, Zheng S et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis 2020 Jun;26(6):1335-1336. doi: 10.3201/eid2606.200287.

140. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with 2 COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.

141. Yu N, Li W, Kang Q et. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis 2020;20:559-64.

142. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 2020 Apr 7;10.1111/aogs.13867. doi: 10.1111/aogs.13867.

143. Zhu H, Wang L, Fang C et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;9(1):51-60.].

144. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11(1):3572. Published 2020 Jul 14. doi:10.1038/s41467-020-17436-6

145. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. J Infect. 2020 Mar 27. pii: S0163-4453(20)30116-X. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005

146. Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. J Infect. 2020 Apr 17. pii: S0163-4453(20)30217-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.009.

147. Syndrome d'immobilisation et dépendance iatrogène https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/prevenir_la_dependance_iatrogene_liee_a_lhospitalisation_chez_les_personnes_agees_-_fiche_points_cles.pdf

148. Haute Autorité de santé. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Mai 2009. Synthèse des recommandations de bonne pratique : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion_aigue_chez_la_personne_agee_-_synthese_des_recommandations.pdf

149. Société française de documentation et de recherche en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique : prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Fiche de synthèse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Prevention_chutes_fiche.pdf

150. Haute Autorité de santé : diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. malnutrition proteino-énergétique Synthèse des recommandations de 2007 pour la personne âgée (≥ 70 ans) : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_argumentaire_rbp_denutrition__cd_2019_11_13_v0.pdf

151. Wu Z, McGoogan JM. 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;323(13):1239-1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.

152. CDC COVID 19 response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020 Morbidity and Mortality Weekly Report 2020 Mar 27;69(12):343-346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.

153. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med Sci. 2020 Mar 16;35(10):e112. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112.

154. Du RH, Liang LR, Yang CQ et al. Predictors of Mortality for Patients With COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study 2020 May 7;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020.

155. Santé publique France. Covid-19, Point épidémiologique du 4 juin 2020https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-4-juin-2020

156. Euromomo, graphs and maps. Disponible sur : https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps/#z-scores-by-country . [consulté le 18/07/2020]

157. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D. COVID-19 and Older Adults: What We Know.J Am Geriatr Soc. 2020 May;68(5):926-929. doi: 10.1111/jgs.16472.

158. Kai Liu, Weitong Zhang, Yadong Yang, Jinpeng Zhang, Yunqian Li, Ying Chen. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study . Complementary Therapies in Clinical Practice 39 (2020) 101166. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166 ;

159. McMichael TM, Currie DW, Clark S et al.Public Health–Seattle and King County, EvergreenHealth, and CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a long term care facility in King COunty, Washington. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2005-2011. doi: 10.1056/NEJMoa2005412.

160. Graham N, Junghans C, Downes R, et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30348-0. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.073

161. Covid-19, Société Française de Gériatrie et Gérontologie. https://sfgg.org/actualites-covid-19/

162. American Geriatrics Society Policy Brief: COVID-19 and Nursing Homes. J Am Geriatr Soc 2020 May;68(5):908-911. doi: 10.1111/jgs.16477.

163. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. 2020. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J Infect

164. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, et al. 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 395:809-15

165. Schwartz DA, Graham AL. 2020. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses 12

166. Rigby FB, Pastorek JG, 2nd. 1996. Pneumonia during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 39:107-19

167. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. 1989. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? Am J Obstet Gynecol 161:657-62

168. Jamieson DJ, Ellis JE, Jernigan DB, Treadwell TA. 2006. Emerging infectious disease outbreaks: old lessons and new challenges for obstetrician-gynecologists. Am J Obstet Gynecol 194:1546-55

169. Nyhan D, Quigley C, Bredin CP. 1983. Acute respiratory failure in pregnancy due to staphylococcal pneumonia. Ir Med J 76:320-1

170. Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, Weiss JW, Johnson TS. 1980. Pregnancy and the lung. Am Rev Respir Dis 121:559-81

171. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, et al. 2010. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA 303:1517-25

172. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. 1982. Antepartum pneumonia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 144:413-7

173. Berkowitz K, LaSala A. 1990. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 163:981-5

174. Teles Abrao Trad A, Ibirogba ER, Elrefaei A, Narang K, Tonni G, et al. 2020. Complications and outcomes of SARS-CoV-2 in pregnancy: where and what is the evidence? Hypertens Pregnancy:1-9

175. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. 2020. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. J Clin Virol 128:104447

176. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 395:565-74

177. Wong SF, Chow KM, de Swiet M. 2003. Severe Acute Respiratory Syndrome and pregnancy. BJOG 110:641-2

178. Zhang JP, Wang YH, Chen LN, Zhang R, Xie YF. 2003. Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 38:516-20

179. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. J G(ynecol Obstet Hum Reprod. 2020;101826. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101826

180. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. 2020. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA

181. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395:497-506

182. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. 2008. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295:R1953-61

183. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. 2020. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. Am J Perinatol

184. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, et al. 2020. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. Am J Obstet Gynecol

185. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, et al. 2020. Detection of SARS-COV-2 in Placental and Fetal Membrane Samples. Am J Obstet Gynecol MFM:100133

186. Patane L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, et al. 2020. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. Am J Obstet Gynecol MFM:100145

187. Yang H, Wang C, Poon LC. 2020. Novel coronavirus infection and pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 55:435-7

188. Jiao J. 2020. Under the epidemic situation of COVID-19, should special attention to pregnant women be given? J Med Virol

189. Narang K, Ibirogba ER, Elrefaei A, Trad ATA, Theiler R, et al. 2020. SARS-CoV-2 in Pregnancy: A Comprehensive Summary of Current Guidelines. J Clin Med 9

190. Peyronnet V, Sibiude J, Deruelle P, Huissoud C, Lescure X, et al. 2020. [SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Information and proposal of management care. CNGOF]. Gynecol Obstet Fertil Senol 48:436-43

191. Louchet et al., Am J Obstet Gynecol 2020. [en cours de publication]

192. Santé publique France. Covid-19, Point épidémiologique du 11 juin 2020. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-11-juin-2020

193. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020;369:m1985. https://doi.org/10.1136/bmj.m1985

194. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. J Infect 2020. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026.

195. Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Infect 2020. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017.

196. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. Oncologist 2020. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213.

197. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020;21:335–7. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

198. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683.

199. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov 2020;10:783–91. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

200. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol 2020. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980.

201. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol 2020. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0.

202. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. Lancet HIV 2020. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8.

203. Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, Mueller NJ, Khanna N, Garzoni C, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. Am J Transplant 2020. https://doi.org/10.1111/ajt.16062.

204. Hoek RAS, Manintveld OC, Betjes MGH, Hellemons ME, Seghers L, van Kampen JAA, et al. Covid-19 in solid organ transplant recipients: A single center experience. Transpl Int 2020. https://doi.org/10.1111/tri.13662.

205. Travi G, Rossotti R, Merli M, Sacco A, Perricone G, Lauterio A, et al. Clinical outcome in solid organ transplant recipients with COVID-19: A single-center experience. Am J Transplant 2020. https://doi.org/10.1111/ajt.16069.

206. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. Am J Transplant 2020. https://doi.org/10.1111/ajt.15929.

207. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, et al. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. N Engl J Med 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567.

208. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis 2020;79:667–8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424.

209. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US "hot spot." Ann Rheum Dis 2020. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217888.

210. Rodríguez-Lago I, Ramírez de la Piscina P, Elorza A, Merino O, Ortiz de Zárate J, Cabriada JL. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque Country (Spain). Gastroenterology 2020. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.043.

211. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. Ann Rheum Dis 2020;79:837–9. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217566.

212. Severity of COVID-19 people living with rheumatic and inflammatory diseases: Outcomes from the French RMD COVID-19 cohort of 710 patients. On behalf of the FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium* and contributors**. Submitted.

213. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. Eur Respir J. 2020;2001754. doi:10.1183/13993003.01754-2020

214. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J. 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020).

215. Liu D, Zhang W, Pan F, et al. The pulmonary sequalae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. Respir Res. 2020;21(1):125. Published 2020 May 24. doi:10.1186/s12931-020-01385-1

216. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. Korean J Radiol. 2020;21(6):746-755. doi:10.3348/kjr.2020.0215

217. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther Clin Pract. 2020;39:101166. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166

218. Andrejak C, Blanc FX, Costes F, et al. Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. Version du 10 mai 2020 [Guide for follow-up of patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Management proposals developed by the French-language Respiratory Medicine Society. Version of 10 May 2020]. Rev Mal Respir. 2020;37(6):505-510. doi:10.1016/j.rmr.2020.05.001.

219. Wang T , Du Z , Zhu F. Comorbidities and Multi-Organ Injuries in the Treatment of COVID-19. Lancet. 2020 Mar 21;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4)

220. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):45. Published 2020 Apr 28. doi:10.1186/s40249-020-00662-x

221. Yao XH, et al. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimal Invasive Autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 May 8;49(5):411-417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.

222. Gu J, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med. 2005 Aug 1;202(3):415-24. doi: 10.1084).

223. Wei L , Sun S, Xu CH et al. Pathology of the Thyroid in Severe Acute Respiratory Syndrome. Hum Pathol. 2007 Jan;38(1):95-102. doi: 10.1016

224. Leow MK, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Aug;63(2):197-202. doi: 10.1111/j.

225. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. JAMA. 15 avr 2020

226. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. Sci China Life Sci. 2020;63(4):606-9.

227. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 22 avr 2020;

228. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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. 24 févr 2020;

229. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. 27 mars 2020.

230. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. Mycoses. 27 avr 2020;

231. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2 mai 2020.

7 Eléments du pronostic

7.1 Facteurs de risque de forme grave de Covid-19

Les facteurs prédictifs de gravité du Covid-19 ont été décrits dans les avis du HCSP du 31/03/2020 puis du 20/04/2020 [1, 2].

Les données récentes de la littérature et des bases de données des systèmes de surveillance mis en place au niveau national, européen et international permettent d'affiner la liste des situations (caractéristiques démographiques, antécédents et situations cliniques) à risque de forme grave de Covid-19.

Les bases de données disponibles sont celles de Santé publique France, de l' *OpenSAFELY platform* du Royaume-Uni (rapportant le rapport de risque (hazard ratio, HR) pour un décès hospitalier) [3] et celles des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) aux États-Unis.

7.1.1 Données démographiques

- En France, 6 589 patients étaient hospitalisés pour Covid-19 au 20 juillet 2020, dont 467 en réanimation (le pic du nombre de personnes hospitalisées en réanimation ayant atteint 7 148 le 8 avril 2020).

  Selon le point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France du 9 juillet 2020 [4], parmi les 105 152 patients ayant été hospitalisés depuis le 1er mars 2020, l'âge médian était de 72 ans et 53 % étaient des hommes. La répartition selon les classes d'âge confirme que celles des 65 ans et plus représentaient 75% des hospitalisations, et 52 % des admissions en réanimation, la classe d'âge 45-64 ans représentant 19 % des hospitalisations. Parmi les 19 457 patients décédés, 89 % étaient âgés d'au moins 65 ans, 71 % de 75 ans et plus et 59 % étaient des hommes.

  L'analyse des cas répertoriés au 9 juillet 2020 montre qu'au moins 92 % de l'ensemble des cas de Covid-19 décédés étaient âgés de 65 ans et plus et que 53 % des personnes admises en réanimation étaient des hommes [4].

- Aux États-Unis, les données des CDC confirment aussi qu'un âge d'au moins 65 ans est significativement associé au risque d'hospitalisation pour Covid-19. Elles suggèrent que les facteurs ethniques associés à ce risque, en analyse multivariée, y compris après ajustement sur les comorbidités identifiées, pourraient être liées à l'accès aux soins (absence de couverture sociale), à d'autres déterminants sociaux de santé, ou à d'autres biais possibles [5].

- Au Royaume-Uni, l'analyse des données issues d'une cohorte anglaise générée à partir de données communautaires et hospitalières constituées à partir de la plateforme *OpenSAFELY* [6] montre que les caractéristiques suivantes sont associées au risque de décès hospitalier lié au Covid-19 [3] :

  - le genre masculin avec un HR de 1,99 (1,88-2,10) ;
  - l'âge, avec, pour une référence entre 50 et 60 ans, un HR de 2,09 (1,84-2,38) pour les 60-70 ans, un HR de 4,77 (4,23-5,38) pour les 70-80 ans et un HR de 12,64 (11,19-14,28) pour les 80 ans et plus, alors que pour les 40-50 ans, le HR est de 0,31 (0,25-0,39) et de 0,07 (0,05-0,10) pour les 18 -39 ans ;
  - l'ethnie, avec un HR de 1,71 (1,44-2,02) pour l'origine africaine et de 1,62 (1,43-1,82) pour l'origine asiatique ;
  - des facteurs socio-économiques (niveau de revenu) avec un HR de 1,75 (1,60-1,91) pour le quintile le plus défavorisé vs le quintile le plus favorisé.

- Une publication récente rapporte une association entre d'une part ethnie et facteurs socio-économiques et d'autre part risque d'infection par SARS-CoV-2 : ainsi, dans une étude, l'Odds ratio ajusté pour un résultat positif de test de détection du SARS-CoV-2 est de 4,75 (IC 95% 2,65–8,51) pour les personnes noires (n=36 [62,1 %]) *vs* les personnes caucasiennes (n=388 [15,5%]), de 4,59, (IC 95% 3,57–5,90) pour les personnes vivant en zone urbaine (n=476/ 1 816 [26,2 %]) *vs* en zone rurale (n=111/1 986 [5,6 %]), et de 2,03, (IC 95% 1,51–2,1) pour celles vivant en zone les plus défavorisées (n=197/688 [29,5%]) *vs* les moins défavorisées (n=143/1 855 [7,7 %]) [7]. Une autre étude, portant néanmoins sur un effectif plus faible, ne retrouve pas d'association entre statut socio-économique et sévérité du Covid-19 [8].

7.1.2 Comorbidités

La liste des pathologies chroniques établie dans les avis HCSP du 31 mars 2020 et du 20 avril 2020 [1, 2] reste d'actualité, et les données actualisées au 28 juin 2020 permettent de grader leur impact sur le risque de forme grave de Covid-19. Néanmoins, elles ne fournissent pas de précision sur les caractéristiques évolutives de chacune des pathologies, en particulier les plus fréquentes, permettant de déterminer des seuils à partir desquels il existe un risque réel ou significativement plus élevé de forme grave.

Selon les données de Santé publique France :

Il a été montré que 77 % des 3 784 patients admis en réanimation du 16 mars au 17 mai 2020 avaient au moins une comorbidité, proportion probablement sous-estimée du fait de l'inclusion tardive de l'hypertension artérielle et des pathologies hépatiques dans le recueil systématique des comorbidités ; en ne considérant que les cas signalés à partir du 6 avril 2020, cette proportion était de 83 %, et de 36 % pour l'HTA, 1 % pour les pathologies hépatiques. Le détail de la fréquence des comorbidités dans le recueil global est le suivant : surpoids ou obésité (IMC ≥ 25 kg/m^2) : 33 % (dont surpoids (IMC [25-30] : 10%, obésité modérée (IMC [30-35]) : 10 %, obésité sévère (IMC [35-40]) : 5 %, obésité morbide (IMC ≥ 40) : 7 % ; IMC non renseigné : 1 %) ; diabète : 25 % ; pathologie cardiaque : 19 % ; pathologie pulmonaire : 16 % ; immunodéficience : 7 % ; pathologie rénale : 6 % ; pathologie neuromusculaire : 3 % ; grossesse < 1 % ; autre : 10 % ; non renseigné : 2 % [9].

L'analyse des décès certifiés par voie électronique avec une mention de Covid-19 dans les causes médicales de décès du 1er mars au 06 juillet 2020 montre que les patients avec au moins une comorbidité représentent 66 % des cas répertoriés. Parmi les personnes ayant une ou des comorbidité(s), celles avec pathologie cardiaque antérieure sont les plus représentées (34 %), suivies par celles ayant une hypertension artérielle (25 %), puis un diabète (16 %), une pathologie respiratoire chronique (13 %), une maladie rénale chronique (13 %), une pathologie neurologique (incluant les pathologies neurovasculaires et neuromusculaires) (9 %), une obésité (6 %) et une immunodéficience (2 %) [4].

Selon les différentes sources de données récentes : les informations apportées par l'actualisation des données disponibles sont les suivantes :

a) **Pour la fréquence globale des comorbidités**

Elle est de 25% en cas d'admission en réanimation ou intubation ou décès, parmi les 1 590 patients avec Covid-19 confirmé de l'étude nationale menée en Chine par Guan et al. ; le HR était de 1,79 (1,16-2,77) pour les patients avec au moins une comorbidité et de 2,59 (1,61-4,17) pour les patients avec au moins deux comorbidités [10].

b) **Pour chacune des populations avec affections et situations cliniques de la liste définie dans l'avis du 20 avril 2020**

- **Personnes avec antécédents cardiovasculaires** : HTA compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV :

  Données de Santé publique France :

  - HTA : 36 % des patients admis en réanimation du 6 avril au 18 mai avaient une HTA [9], qui représente en fréquence la deuxième (25%) des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4].
  - Antécédents cardiaques : 19 % des patients admis et 31 % de ceux décédés en réanimation du 16 mars au 17 mai 2020 avaient une pathologie cardiaque antérieure [9]. Une pathologie cardiaque antérieure est la première, en fréquence (34 %), des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4].

  Données de la cohorte anglaise : en termes de risque de décès hospitalier,

  - Le HR rapporté pour les maladies cardio-vasculaires chroniques, (définies comme l'insuffisance cardiaque chronique, l'ischémie myocardique, les maladies valvulaires ou congénitales sévères nécessitant un suivi à vie) est de de 1,27 (1,20-1,35).
  - Le HR observé pour les maladies cérébro-vasculaires /démences est de 1,79 (1,67-1,93).
  - L'HTA n'apparait pas comme un facteur de risque (HR 0,95 (0,89-1,01) [3].

  Dans l'étude de Gan et al. portant sur 1 590 patients, l'HTA est la comorbidité la plus fréquemment observée chez les patients admis en réanimation ou intubés ou décédés (16 % des cas) et après ajustement sur l'âge et le statut tabagique, le HR est de 1,58 (1,07-2,32) [10].

  Petrilli et al. listent l'insuffisance cardiaque comme l'un des facteurs de risque de forme critique de Covid-19 les plus forts observés parmi les patients new-yorkais, avec un Odds-ratio de 1,9 (1,4-2,5) [11].

- **Diabétiques, non équilibrés ou présentant des complications**

  Données de Santé publique France : le diabète, sans autre précision, est listé d'une part comme présent chez 25% et 31 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement [9], d'autre part comme la troisième (16 %), en fréquence, des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4].

  Données de la cohorte anglaise : le ratio de risque est décrit comme variant en fonction du niveau de contrôle du diabète avec un HR de 1,50 (1,40-1,60) pour le diabète contrôlé (HbA1c < 58 mmol/mol), et de 2,36 (2,18-2,56) en cas de non-contrôle glycémique (HbA1c > 58 mmol/mol) [3].

  Dans l'étude de Guan et al., le diabète était la deuxième comorbidité, en fréquence, chez les patients admis en réanimation ou intubés ou décédés, et après ajustement sur l'âge et le statut tabagique le HR était de 1,59 (1,03-2,45) [10].

- **Personnes ayant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale** (BPCO, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment) :

Données de Santé publique France : cette pathologie est listée comme présente chez 16 % et 22 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et comme la troisième (16 %), en fréquence, des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9].

Données de la cohorte anglaise : le risque est rapporté et précisé pour les maladies respiratoires chroniques autres que l'asthme (BPCO, maladies fibrosantes pulmonaires, dilatation des bronches, mucoviscidose), avec un HR de 1,78 (1,67-1,90), et pour l'asthme avec un HR de 1,11 pour l'asthme sans traitement corticoïde récent, et de 1,25 (1,08-1,44) en cas de traitement corticoïde récent [3].

L'analyse multivariée de Cummings et al. menée chez 1 150 adultes avec Covid-19 confirmé, dont 22 % avec forme critique, observe un HR ajusté pour les maladies respiratoires chroniques de 2,94 (1,48–5,84) [12] ; Bhargava et al. rapportent une fréquence de cette pathologie plus élevée lors de formes sévères (27 % *vs* 18 %, p= 0,03) [8].

- **Patients ayant une insuffisance rénale chronique dialysée**

Données de Santé publique France : l'existence d'une maladie rénale chronique est répertoriée chez 6 % et 9 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et représente 12 % des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9].

D'après les données de la cohorte anglaise le HR associé à cette comorbidité, définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) de moins de 60 ml/mn/1,73 m^2, est de 1,72 (1,62-1,83) [3].

Une étude portant sur 3 391 patients avec Covid-19 confirmé, dont 210 (6,2 %) étaient porteurs d'une maladie rénale chronique rapporte que la proportion de patients âgés était plus élevée dans ce groupe de population, et que dans une analyse sans ajustement sur l'âge, les risques de décès et d'intubation sont plus élevés (risque relatif [IC 95 %] 2,51 [1,82–3,47], p < 0,001 et 2,05 [1,40–3,01], p < 0,001, respectivement). En stratifiant la population de l'étude par classes d'âge, les auteurs ont observé un risque significativement plus élevé de décès chez les patients âgés de 60 ans à 79 ans, mais pas chez ceux de 80 ans ou plus. Ils rapportent aussi un risque plus élevé de décès par fibrillation auriculaire, défaillance cardiaque, et ischémie myocardique en cas de maladie rénale chronique [13].

Une autre étude, portant sur 197 patients rapporte qu'une maladie rénale pré-existante ou aiguë est un critère prédictif indépendant d'évolution vers une forme grave de Covid-19 [8].

- **Personnes présentant une obésité** (indice de masse corporelle (IMC) > 30 kgm^2) :

Données de Santé publique France : 33 % et 28 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, avaient un surpoids ou une obésité. Plus précisément ces pourcentages étaient de 10 % et 9 % pour ceux ayant un surpoids (IMC [25-30[), 10 % et 8 % pour ceux ayant une obésité modérée (IMC [30-35[), 5 % et 4 % pour ceux ayant une obésité sévère (IMC [35-40[) et 7 % chez ceux ayant une obésité morbide (IMC ≥ 40) [9]. L'existence d'une obésité compte pour 6 % des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9] ;

Données de la cohorte anglaise : les HR selon l'indice de masse corporelle sont les suivants : surcharge pondérale (30-34,9 kg/m^2) : HR 1,27 (1,18-1,36), obésité (35-39,9 kg/m^2) : HR 1,56 (1,41-1,73), obésité morbide (≥ 40 kg/m^2) : HR 2,27 (1,99-2,58) [3].

Caussy et al. rapportent une association significative entre la prévalence de l'obésité et les formes sévères de Covid-19, et concluent que l'obésité est un facteur de risque d'évolution défavorable de Covid-19, augmentant le risque d'admission en unité de soins intensifs, à partir de l'analyse rétrospective des dossiers de 340 patients avec forme sévère de Covid-19 et de ceux de patients admis en unité de soins intensifs sans Covid-19 entre 2007 et 2014 [14].

Une étude menée à New-York sur 5279 patients souligne aussi l'association entre obésité et risque de forme critique de Covid-19 avec un HR de 1,5 (1-2,2) en cas d'IMC supérieur à 40 [12].

- **Patients atteints de cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie)** ;

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier rapporté pour les cancers solides est de 1,56 (1,29-1,89) en cas diagnostic porté dans l'année, et de 1,19 en cas de diagnostic fait dans les 5 ans, risque non significatif en cas de diagnostic plus ancien [3].

  Parmi 5688 patients avec Covid-19 rapportés par Miyashita, les 334 patients (6 %) avec cancer (57, 56, 23, 18, et 16 patients avec cancer du sein, de la prostate, du poumon, de la vessie, et du colon, respectivement) avaient, dans une analyse sans ajustement sur les classes d'âge, un risque significativement plus élevé d'intubation, avec un RR de 1,89 (IC 95% 1,37 2,61), mais un taux de décès non différent. Après ajustement sur les classes d'âge, le risque d'intubation demeurait significativement plus élevé chez les patients cancéreux âgés de 66 à 80 ans (RR 1,76 (IC 95% 1,15-2,70), mais pas dans les autres classes d'âge. Les patients cancéreux de moins de 50 ans avaient un taux de mortalité plus élevé (RR 5,01 IC 95% 1,55-16,2) [15].

  Kuderer et al. ont analysé les causes de mortalité dans les 30 jours suivant le diagnostic de Covid-19 chez des patients atteints de cancer, par régression logistique partiellement ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et l'obésité, et montré que les facteurs significativement associés étaient l'âge, le sexe masculin, le nombre de comorbidités, le tabagisme, un statut de performance d'au moins 2, et le caractère évolutif du cancer (Odds ratio ajusté cancer actif *vs* en rémission à 5,20 (2,77-9,77). Le type de cancer et de traitement anticancéreux n'étaient pas associés à la mortalité [16].

- **Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise** : médicamenteuse (chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive) ; infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 <200/mm³ ; consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ; liée à une hémopathie maligne en cours de traitement.

  Données de Santé publique France : un déficit immunitaire est rapporté chez 7 % et 10 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et représente 2 % des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9].

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier est de 3,52 (2,41-5,14) pour les hémopathies malignes actives (diagnostic dans l'année) ; il est de 4,27 (3,20-5,70) pour les transplantations d'organe et de 1,69 pour les immunodéficiences incluant l'infection à VIH, les déficits immunitaires permanents, les anémies aplastiques et les déficits immunitaires transitoires dans l'année précédente. Celui du groupe de maladies lupus, polyarthrite rhumatoïde et psoriasis est de 1,23 (1,12-1,35) [3].

- **Patients atteints de cirrhose au stade B au moins du score de Child-Pugh**

  Données de Santé publique France : parmi 1 855 cas admis en réanimation entre le 6 avril et le 18 mai 2020, les personnes avec pathologie hépatique pré-existante représentaient 1 % de l'effectif, et 4 % des personnes décédées en réanimation [9].

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier est 1,61 (1,33-1,95) pour les maladies hépatiques chroniques [3].

- **Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie**

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier est 1,41 (0,93-2,12) pour les asplénies (splénectomies, drépanocytose et autres atteintes spléniques fonctionnelles) [3].

- **Les femmes enceintes, au troisième trimestre de la grossesse, compte tenu des données disponibles et considérant qu'elles sont très limitées.**

  Données de Santé publique France : 17 femmes enceintes ont été admises en réanimation entre le 17 mars et le 18 mai 2020, représentant moins de 1 % des personnes dont l'état a justifié une admission en réanimation [9].

c) **D'autres pathologies sont rapportées comme associées au risque de décès hospitalier lié au Covid-19 dans la base de données de Santé publique France des patients admis en réanimation et dans la base de données hospitalière *OpenSAFELY platform* du Royaume-Uni :**

- **Pathologie neuro-musculaire** : présente chez respectivement 3 % et 7 % des patients admis et décédés en réanimation [9] ; avec un HR de décès hospitalier de 2,46 (2,19-2,76) pour les affections suivantes, pouvant altérer la fonction respiratoire : maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive [3].

d) **Données récentes de l'étude de Gupta et al.**

Gupta et al. [17] ont analysé une série de 2 215 patients hospitalisés en réanimation dans 66 hôpitaux nord-américains du 4 mars au 4 avril 2020, d'âge moyen de 60,5 ans [± 14,5], dont 1 436 (64,8 %) de sexe masculin, 1738 (78,5 %) avec au moins une comorbidité chronique. À 28 jours de l'admission en soins intensifs, 784 patients (35,4 %) étaient décédés, 824 (37,2 %) étaient sortis et 607 (27,4 %) étaient toujours hospitalisés. À la fin du suivi de l'étude (médiane, 16 jours ; IQ, 8-28), 875 patients (39,5 %) étaient décédés, 1 203 (54,3 %) étaient sortis, et 137 (6,2 %) toujours hospitalisés.

Les facteurs indépendamment associés au décès comprenaient l'âge (80 ans vs 40 ans : (OR, 11,15; IC 95 %, 6,19-20,06), le sexe masculin (OR, 1,50; IC 95 %, 1,19-1,90), l'IMC (40 *vs* 25 : OR, 1,51; IC 95 %, 1,01-2,25), la maladie coronarienne (OR, 1,47; IC 95 %, 1,07-2,02), un cancer évolutif (OR, 2,15; IC 95 %, 1,35-3,43), et la présence d'hypoxémie (PaO_2:FIO_2<100 *vs* >100 300 mm Hg: (OR, 2,94; IC 95 %, 2,11-4,08), une maladie hépatique (score d'évaluation séquentielle d'insuffisance hépatique de 2 *vs* 0: OR, 2,61; IC 95 %,(1,30–5,25), et une maladie rénale (score séquentiel d'insuffisance rénale de 4 *vs* 0 : (OR, 2,43; IC 95 %, 1,46–4,05) à l'admission en réanimation.

Les patients admis dans des hôpitaux ayant moins de lits de soins intensifs avaient un risque plus élevé de décès (50 vs 100 lits de soins intensifs : (OR, 3,28 ; IC à 95 %, 2,16-4,99).

Le risque de décès ajusté selon les hôpitaux est très variable, de 6,6 % à 80,8 %, ainsi que le pourcentage de patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine, du tocilizumab et d'autres traitements de support.

Cette étude permet de conclure qu'il existe des facteurs individuels associés au décès, mais également des facteurs liés au type d'hôpital et aux modalités de prise en charge, les traitements et les résultats observés variant considérablement d'un hôpital à l'autre.

Au total, les données disponibles relatives aux facteurs de risque de forme grave de Covid-19 :

- confirment que l'âge est un facteur de risque à partir de 65 ans et particulièrement après 70 ans ;
- précisent que les trois comorbidités les plus à risque en France sont l'HTA, les pathologies cardiaques et le diabète ;
- confirment le risque des affections initialement listées en raison d'un risque théorique ;
- apportent des informations sur la gradation du risque en fonction de chaque groupe de pathologie ;
- apportent des précisions sur le risque en fonction du stade évolutif pour certaines affections, seulement (diabète, asthme, cancer…) ;
- ne permettent pas d'évaluer le poids de l'association de comorbidités et de l'âge sur le niveau du risque.

7.1.3 Le caractère multifactoriel d'évolution vers une forme grave de Covid-19

Le processus d'évolution vers une forme grave de Covid-19 et/ou de décès est probablement multifactoriel, incluant l'âge, la ou les associations de comorbidités, le délai de prise en charge et le type de prise en charge [17].

L'identification des personnes à risque de forme grave de Covid-19 en fonction de leurs comorbidités est rendue encore plus complexe par l'existence probable de facteurs génétiques de vulnérabilité.

Comme pour les autres coronavirus, y compris le MERS-CoV et le SARS-CoV, les variations génétiques individuelles de l'hôte semblent jouer un rôle clé dans la sensibilité, la sévérité et l'issue clinique de la Covid-19 suite à une infection par le SARS-CoV-2.

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, plusieurs études ont déjà apporté des arguments en faveur de facteurs génétiques impactant la sévérité du Covid-19, comme par exemple le sexe masculin [18, 19] le groupe sanguin A [20] ou le fait d'avoir la peau noire en Europe [9] ou aux États-Unis [21].

A l'échelle génique, des marqueurs de vulnérabilité génétique ont été identifiés sur le gène *ACE2* qui code le récepteur cellulaire du virus [22] et se situe sur le chromosome X (ce qui pourrait expliquer les différences de sensibilité en fonction du sexe) [23], mais aussi sur d'autres gènes comme celui de la sérine protéase TMPRSS2 qui module la réponse antivirale via les interférons [24]. Certaines variations au sein des loci HLA ou encore des polymorphismes du gène de l'IL-6 pourraient contribuer à affaiblir les mécanismes de défense contre le virus ou faciliter l'éclosion de l'« orage cytokinique » [25]. Des variations dans d'autres gènes comme *CD47*, *MIF* ou *IFNG* pourraient aussi modifier la réponse anti-SARS-CoV-2. Au total, ces variations génétiques peuvent, indépendamment de toute comorbidité, moduler la sensibilité individuelle à la maladie, augmenter ou réduire sa gravité, rendre compte de la diversité des symptômes ou encore affecter en qualité et en

quantité la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2. Ces différents éléments sont discutés en détails dans une revue récente sur le sujet [26].

Une publication récente (Institut Imagine, Paris) dans Science identifie une réduction de la réponse IFN de type 1 chez les sujets présentant une forme grave de Covid-19, s'accompagnant d'une charge virale élevée et d'une réponse inflammatoire de la voie de signalisation NF-kB exacerbée se traduisant par une production excessive de TNF-alpha et d'IL-6. Cette observation pourrait permettre dans l'avenir d'identifier les sujets à risque d'évolution sévère et d'envisager des mesures thérapeutiques adaptées pour prévenir cette évolution [27].

7.2 Critères de gravité en médecine

Une étude observationnelle conduite en Amérique du Nord, incluant 197 patients, suggère que les formes sévères, définies comme nécessitant une ventilation mécanique, sont plus fréquentes chez les patients ayant une maladie rénale chronique pré-existante (OR 7,4 95% IC (2,5-22)), de l'oxygène à l'admission (OR 2,9 95 % IC (1,3-6,7)), une élévation de la créatinine plasmatique à l'état de base (OR 2,7 95 % IC (1,3-5,6), et une concentration initiale de CRP élevée (OR 1,006 95 % IC (1,001-1.01)) [8]. Les données standardisées évoquant une forme sévère sont résumées ci-après :

- Température > 40°C.
- Fréquence respiratoire supérieur à 24 cycles/min.
- SpO_2 < 90 % en air ambiant ou oxygénorequérance > 3L/mn*
- PaO_2 < 70 mmHg sur gaz du sang artériel.
- PA systolique < 100 mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Lactates artériels > 2 mmol/L.
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique.

+

- Atteinte rénale ; élévation de la créatininémie et/ou protéinurie pathologique
- LDH > 500 U/L
- Lymphocytes < 1 000 /mm³
- Neutrophiles < 1 000 /mm³
- D dimères > 1000 mg/L
- Myocardite : élévation troponine et/ou proBNP
- Syndrome inflammatoire biologique : élévation de la CRP, élévation du fibrinogène

*L'augmentation rapide des besoins en oxygène pour maintenir une saturation > 95 % est un facteur de mauvais pronostic

7.3 Critères de gravité en réanimation

Parmi les patients admis en réanimation, l'âge est un critère de gravité important, les patients les plus âgés étant ceux ayant la mortalité la plus élevée [28, 29]. Les scores de gravité habituels (APACHE 2, SOFA) étaient plus élevés chez les non-survivants que chez les survivants dans une étude ayant analysé ces patients [30]. Ils peuvent être utilisés pour identifier les patients les plus graves. De même, d'autres critères sont prédictifs de mortalité chez les patients hospitalisés en réanimation et peuvent être utilisés : la nécessité de recourir à la ventilation mécanique invasive ou non, l'existence d'un SDRA (les formes les plus graves étant associées à une mortalité supérieure), les défaillances d'organes associées (défaillance hémodynamique, défaillance rénale nécessitant ou non le recours à l'épuration extra-rénale, défaillance hépatique…). Dans une cohorte de 1 581 patients hospitalisés dans des réanimations de Lombardie, le critère d'âge est confirmé comme facteur de risque de mortalité. De plus, la prévalence d'une hypertension artérielle était plus élevée chez les non-survivants que chez les survivants [29].

Références

1. Avis HCSP du 31 mars 2020 relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de COVID-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790
2. Avis HCSP du 20 avril 2020 relatif à l'actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=807
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2521-4. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
4. Santé publique France, point épidémiologique du 9 juillet 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juillet-2020
5. Killerby M.E et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vol. 69 June 17, 2020, U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March –April 2020
6. Plateforme Open safely (Royaume-Uni) : https://opensafely.org/
7. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 May 15]. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30371-6. doi:10.1016/S1473-3099(20)30371-6
8. Bhargava A, Fukushima EA, Levine M, et al. Predictors for Severe COVID-19 Infection [published online ahead of print, 2020 May 30]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa674. doi:10.1093/cid/ciaa674
9. Bulletin épidémiologique du 21 mai 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID-19%20:%20point%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20du%2021%20mai%202020
10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55(5):2000547. Published 2020 May 14. doi:10.1183/13993003.00547-2020
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1966. Published 2020 May 22. doi:10.1136/bmj.m196
12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2
13. Yamada T, Mikami T, Chopra N, Miyashita H, Chernyavsky S, Miyashita S. Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an experience in New York City. Int Urol Nephrol. 2020;52(7):1405-1406. doi:10.1007/s11255-020-02494-y
14. Caussy C, Pattou F, Wallet F, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(7):562-564. doi:10.1016/S2213-8587(20)30160-1

15. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. Ann Oncol. 2020;S0923-7534(20)39303-0. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.006

16. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9

17. Gupta S etal. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596

18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

20. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283.

21. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(15):458-464. Published 2020 Apr 17. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3

22. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. medRxiv. 2020 doi:10.1101/2020.04.03.20047977.

23. Gibson WT, Evans DM, An J, Jones SJ. ACE 2 coding variants: a potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.04.05.026633.

24. Russo R, Andolfo I, Lasorsa VA, Iolascon A, Capasso M. Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor MPRSS2 in different populations. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.04.23.057190.

25. Kirtipal N, Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. J Biomol Struct Dyn. 2020;1-4. doi:10.1080/07391102.2020.1776640.

26. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. Immunol Rev. 2020;10.1111/imr.12897. doi:10.1111/imr.12897.

27. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. Science. 2020;eabc6027. doi:10.1126/science.abc6027.

28. Richardson S et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. Online. doi:10.1001/jama.2020.6775

29. Grasseli et al., Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admittes to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394

30. Yang X, Yu Y, Xu J 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 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

8 Imagerie

8.1 Radiographie thoracique standard

La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer les suspicions de pneumonie due au Covid-19 chez l'adulte car elle n'est pas suffisamment sensible pour la détection des opacités en verre dépoli.

Dans ce contexte, la radiographie du thorax n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics différentiels (pneumothorax, pleurésie, ...) ou pour le suivi des patients hospitalisés en service de soins standard ou de réanimation.

8.2 Tomodensitométrie thoracique

La TDM thoracique est indiquée pour guider la prise en charge et le suivi des symptômes pulmonaires chez un patient suspect ou atteint du Covid-19. Les anomalies observées à la TDM semblent en effet bien corrélées avec la sévérité de l'atteinte clinique, bien que non spécifiques. Il doit être réalisé prioritairement au sein de structures d'hospitalisation publiques et privées, ou par des équipes radiologiques spécialisées bénéficiant d'une prise en charge d'aval pour le diagnostic et le suivi des lésions pulmonaires.

La revue de la littérature publiée par la *Radiological Society of North America* [1] retrouve des sensibilités et spécificités rapportées de la TDM thoracique variant considérablement (respectivement 60 à 98 % et 25 % à 53 %) probablement en raison de la nature rétrospective de la plupart des études publiées jusque-là et de disparités dans les populations étudiées. Les valeurs prédictives positive et négative sont estimées à 92 % et 42 % (étude avec prévalence de 85 % [2]. L'expérience du CHU de Lyon (étude sur 697 patients, prévalence de 41 % (preuve virologique), soumise pour publication) qui incluait des patients nécessitant une hospitalisation pour une pathologie liée ou non au Covid-19, a retrouvé une sensibilité du scanner de 90,2 %, une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 84,1 % et une valeur prédictive négative de 92,7 % (gold standard virologique).

Il est important de noter que toutes ces études utilisent le diagnostic virologique comme gold standard. Or celui-ci peut être pris en défaut, avec un risque de faux négatif en cas de prélèvement mal fait, ou s'il est réalisé trop tardivement par rapport au début des signes [3, 4].

Il apparait donc raisonnable de considérer comme Covid+ un patient dont la situation clinique et le scanner sont hautement évocateurs, même si le premier prélèvement virologique naso-pharyngé est négatif et de réitérer alors le prélèvement virologique sur les voies aériennes supérieures ou profondes pour avoir une confirmation définitive.

S'agissant des délais d'obtention des résultats, la TDM est disponible 24 h/24, 7 j/7 avec des temps d'attente des résultats qui se sont avérés significativement plus court que ceux de la virologie (en période de tension et/ou dans des centres insuffisamment équipés ou entrainés). Dans l'étude du CHU de Lyon, le délai moyen pour obtenir les résultats du scanner était trois fois plus court que celui de la RT-PCR (187 ± 148 minutes contre 573 ± 327 minutes). Ceci est à considérer pour optimiser le flux des patients dans les services d'accueil et des urgences afin de séparer les filières Covid-19 des autres.

La mise en place d'un compte-rendu structuré par la Société française de Radiologie a également facilité la lecture des résultats du scanner par les médecins demandeurs [5].

8.3 Indication pour le dépistage systématique

La TDM thoracique n'est pas indiquée à des fins de dépistage chez des patients sans signe de gravité pour le diagnostic du Covid-19 car il ne permet pas d'éliminer une infection à SARS-CoV-2, en particulier au début des symptômes [1].

8.4 Indication pour le dépistage chez les patients dont la situation clinique requiert une hospitalisation

La TDM thoracique, sans injection et en mode basse dose (50-100 mGy.cm), est indiquée en phase diagnostique en cas de symptômes respiratoires avérés (dyspnée, polypnée, désaturation) relevant d'une prise en charge hospitalière, chez un patient RT-PCR+ ou suspect, pour évaluer le degré de sévérité de l'atteinte pulmonaire et disposer d'un examen de référence. Il peut permettre également d'accélérer la prise en charge de ces patients en les orientant plus rapidement vers les unités d'hospitalisation Covid + ou – afin de désengorger les services d'urgences.

Il est intéressant de prolonger l'exploration thoracique jusqu'aux crêtes iliaques, afin de connaitre l'état morphologique des reins chez ces patients souvent multi-défaillants.

La TDM thoracique peut également être indiquée à des fins de dépistage dans le cadre d'interventions chirurgicales requises pour une autre pathologie, dans un délai urgent, chez des patients de statut Covid-19 non connu afin d'évaluer le risque de complications respiratoires dans les suites opératoires. De même, une TDM thoracique à visée de dépistage peut être indiquée dans les situations thérapeutiques urgentes ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR (AVC, situation hémorragique, etc.).

8.5 Indication pour le suivi des patients

La TDM thoracique, sans ou avec injection au moindre doute d'embolie pulmonaire associée [6] est indiquée en phase de suivi en cas d'aggravation secondaire des symptômes ou en réanimation (évaluation de l'extension de la pneumopathie, évolution vers un tableau de détresse respiratoire aiguë, risque de complication thromboembolique, apparition d'un pneumothorax sous ventilation, etc.).

Au décours de la maladie, si le patient n'est plus symptomatique :

Pour les patients ayant fait une forme légère de Covid-19 (forme ambulatoire), la TDM de contrôle n'est pas indiquée.

Pour les patients ayant fait une forme plus grave de Covid-19 avec nécessité d'une hospitalisation, une TDM thoracique de contrôle sans injection est utile à la recherche d'une évolution fibrosante. Il est recommandé de la réaliser environ 3 mois après la guérison mais ce point reste cependant encore à éclaircir, car les données sont inexistantes.

Au décours de la maladie, si le patient reste ou qui redevient symptomatique, une TDM thoracique est recommandée, avec ou sans injection selon la clinique et la biologie.

8.6 Echographie thoracique

L'échographie thoracique n'est pas indiquée à des fins de dépistage pour le diagnostic du Covid-19.

L'échographie thoracique peut être utile, en réanimation, chez des patients non transportables, pour identifier des complications de la ventilation (pneumothorax) et évaluer les épanchements pleuraux.

8.7 IRM cérébrale

L'IRM cérébrale est indiquée pour tout patient atteint ou suspect de Covid-19 présentant des symptômes neurologiques pour le diagnostic des encéphalites et complications vasculaires (AVC) liées au Covid-19 [7].

8.8 Imagerie pédiatrique

Les recommandations concernant la radiographie thoracique standard et la TDM rapportées ci- dessous sont issues du document édité par la Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Prénatale le 7 avril 2020 [8].

Les actes d'imagerie utilisant les radiations ionisantes chez l'enfant doivent continuer à faire l'objet d'une vigilance systématique. Ils doivent être justifiés médicalement et faire l'objet d'une demande validée par un médecin radiologue sénior. Les radiologues et manipulateurs en électroradiologie doivent continuer à veiller à l'optimisation dosimétrique des examens.

Le dépistage radiologique systématique des enfants asymptomatiques n'est pas justifié.

En présence de symptômes évocateurs et/ou notion de contage, en l'absence de signes cliniques de gravité, l'imagerie thoracique n'est pas systématiquement indiquée.

En l'absence de symptôme évocateur et de notion de contage, la radiographie de thorax garde ses indications habituelles (fièvre inexpliquée, foyer pulmonaire auscultatoire).

Les indications de la TDM sont :

- Au diagnostic initial : dans les formes graves pour lesquelles une prise en charge hospitalière est envisagée (enfants oxygéno-requérants).
- Au cours du suivi d'une forme avérée : en cas d'aggravation clinique.

Cas particuliers : chez les enfants nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale urgente, en l'absence de possibilité de réalisation d'un test RT-PCR diagnostique dans un délai adapté, l'opportunité de réaliser un scanner pulmonaire basse dose pour dépister des signes d'atteinte pulmonaire Covid-19 est laissée à l'appréciation de l'équipe médicale en charge du patient. Cette TDM ne doit être réalisée que si l'information radiologique a un impact significatif direct sur la prise en charge thérapeutique, dans l'intérêt du patient et/ou des personnels soignant en contact direct (une information des parents sur ces indications particulières est recommandée).

Enfin, des données préliminaires semblent indiquer un nombre accru de syndrome de Kawasaki chez les enfants atteints de Covid-19. Si cet élément se confirme, la place des explorations cardiaques et cérébrales (IRM et/ou scanner) sera à redéfinir.

Références

1. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020;2:e200152. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152
2. Wen Z, Chi Y, Zhang L, Liu H, Du K, Li Z, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020;2:e200092. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200092
3. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clinical Infectious Diseases 2020:ciaa345. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345.
4. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786
5. Site de la Société française de radiologie : https://ebulletin.radiologie.fr/covid19
6. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology 2020:201544. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544
7. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med 2020:NEJMc2008597. https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597
8. Infection SARS-CoV-2 / COVID-19. Recommandations pour l'Imagerie Thoracique chez l'Enfant. Accessible sur : https://sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-07-SFIPP-COVID-Recommandations-Thorax-1.pdf [consulté le 18/07/2020]

9 Critères de guérison

9.1 Détection de l'ARN viral : rappels

Voir également le chapitre 3 consacré aux aspects virologiques

Le HCSP rappelle la cinétique de détection de l'ARN du SARS-CoV-2 au niveau des voies respiratoires chez les patients atteints de Covid-19

L'ARN viral détecté par RT-PCR sur des échantillons respiratoires traduit la présence de matériel génétique d'origine virale du SARS-CoV-2 dans l'organisme, mais ne permet pas d'affirmer que ce dernier est infectieux. En effet, la technique de RT-PCR permet de manière indirecte de quantifier l'ARN viral en fonction de la valeur du Ct : plus le Ct est faible, plus la quantité d'ARN détectée est élevée). Il est ainsi admis qu'un Ct inférieur à 30 correspond à une charge virale élevée et probablement à un virus infectieux et qu'un Ct plus élevé, traduisant une faible quantité d'ARN et donc une vraisemblable absence de contagiosité [1].

Pour rappel, l'ARN viral est détecté dans les échantillons oro- ou naso-pharyngés 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques, et persister après, jusqu'à 8 jours, dans les formes peu sévères, avec une excrétion prolongée de 2 à 4 semaines voire au-delà dans les formes les plus graves [2-6].

Dans les selles, l'ARN viral a été détecté de manière prolongée, plus d'un mois après le début des signes cliniques, particulièrement chez les enfants, sans que cette détection prolongée soit corrélée à un risque direct de contamination [7, 8].

Enfin, chez les immunodéprimés, l'excrétion virale, pourrait se prolonger par analogie avec d'autres infections virales.

Il est important de rappeler que la détection d'ARN viral du SARS-CoV-2 n'est pas synonyme de contagiosité, sauf en cas d'isolement du virus par culture cellulaire. Il n'existe pas de valeur seuil de charge virale en deçà de laquelle l'absence de risque de transmission puisse être affirmée.

9.2 Critères de guérison

Le HCSP rappelle l'actualisation des recommandations de l'ECDC, des critères de levée de confinement des CDCs des États-Unis, de l'Allemagne (Robert Koch Institut – 17/04/2020), et du Royaume-Uni.

9.2.1 Selon l'ECDC

Les critères de sortie, selon l'ECDC reposent sur (i) la résolution des signes cliniques, et (ii) la clairance virale (ARN) des voies respiratoires hautes, et sont adaptés aux capacités d'hospitalisation et d'accès aux tests virologiques.

Cependant, afin de préserver les capacités des systèmes de soins dans un contexte d'importante diffusion dans la communauté, et de limitation des capacités à réaliser les tests, **la priorité est donnée aux signes cliniques [9].**

9.2.2 Selon les CDCs des États-Unis [10]

Les CDCs proposent une stratégie de levée de confinement basée sur des critères cliniques <u>ou</u> des critères basés sur la clinique et la virologie.

a) **Pour les patients Covid-19 symptomatiques**

- **Stratégie basée sur les symptômes :**
  - Résolution depuis au moins 3 jours (72 heures) de la fièvre (sans prise d'antipyrétiques).
  - ET amélioration des symptômes respiratoires (toux, essoufflement, ...).
  - ET délai d'au moins 10 jours par rapport au début des symptômes.
- **Stratégie basée sur les tests virologiques :**
  - Résolution de la fièvre sans prise d'antipyrétiques.
  - ET amélioration des symptômes respiratoires (toux, essoufflement...).
  - ET négativité de la RT-PCR sur au moins deux prélèvements respiratoires consécutifs recueillis à 24 heures d'intervalle.
  - Il est rappelé la possibilité de détection prolongée d'ARN sans corrélation directe avec la culture virale.

b) **Pour les patients Covid-19 confirmés asymptomatiques**

- **Stratégie temporelle**
  - Délai de 10 jours à partir de la première RT-PCR positive.
  - ET en l'absence d'apparition de tout symptôme
- **Stratégie basée sur les tests**
  - RT-PCR négative sur au moins deux prélèvements respiratoires consécutifs recueillis à 24 heures d'intervalle.

9.2.3 Selon Le Robert Koch Institut :

a) **Pour les formes graves (formes nécessitant une hospitalisation)**

- sortie à domicile en isolement.
- sortie à domicile sans isolement si absence de symptômes depuis 48 heures et 2 RT-PCR négatifs (effectués en simultané : 1 naso-pharyngé et 1 oro-pharyngé).

b) **Critères de levée d'isolement à domicile**

- **Patient pris en charge en ambulatoire (forme légère)**
  - au plus tôt 14 jours après le début des symptômes.
  - ET en l'absence de symptômes depuis au moins 48 h. Pas de RT-PCR systématique.
  - « Si une RT-PCR est malgré tout réalisée et que celui-ci s'avère positif, il ne faut pas d'emblée considérer que le patient est toujours contagieux mais discuter au cas par cas la conduite à tenir ».
- **Patient rentrant à domicile après hospitalisation (forme grave)**
  - au plus tôt 14 jours après le retour à domicile après amélioration clinique permettant sortie d'hospitalisation (quelle que soit la durée depuis le début des symptômes).
  - ET en l'absence de symptômes depuis au moins 48 h. Pas de test PCR systématique.

c) **Critères pour une sortie en EHPAD (après hospitalisation)**

- Soit : sortie en isolement en EHPAD pour 14 jours supplémentaires après amélioration clinique permettant la sortie d'hospitalisation.
- OU : sortie sans isolement à condition que 2 RT-PCR soient négatives (2 prélèvements effectués en simultané : 1 naso-pharyngé et 1 oro-pharyngé) ET que le patient soit asymptomatique depuis 48 heures au moins.

d) Critères pour la levée d'isolement du personnel soignant atteint de Covid-19 [11]

- Absence de symptômes depuis au moins 48 heures

ET

- 2 RT-PCR négatives sur deux prélèvements effectués en simultané (1 naso-pharyngé et 1 oro-pharyngé)

9.2.4 Selon le NHS, Royaume Uni [12]

Critères de levée des mesures d'isolement en hospitalisation :

- Amélioration clinique, et récupération respiratoire.
- Apyrexie (t < 37,8°C) depuis 48 h.
- Absence d'immunodépression.
- Au moins 14 jours après le premier diagnostic virologique.
- Considérer la possibilité de réaliser un test virologique selon disponibilité.

En cas d'accès limité au diagnostic virologique, réserver ceux-ci aux patients sévèrement immunodéprimés, et pour faciliter les transferts vers des lieux de longs séjours où résident des personnes très vulnérables.

Le HCSP recommande

Préambule

Le HCSP souligne l'évolution de la situation par rapport aux avis rendus les 03 mars 2020, 16 mars 2020 et 20 avril 2020. Ces avis avaient été rédigés dans un contexte épidémique préoccupant associé à une forte circulation du virus, un R0 de l'ordre de 2-3, avec forte tension sur les lits d'hospitalisation, dont la réanimation.
Le contexte est actuellement différent en sortie de confinement avec, outre une meilleure connaissance des formes graves, une moindre circulation du virus, l'observation des mesures barrières par la population générale (distanciation physique, gestes barrières, hygiène des mains, port du masque (obligatoire dans certaines circonstances)), une moindre tension sur les lits d'hospitalisation, et l'accessibilité aux test virologiques (RT-PCR et sérologie).
La doctrine est d'éviter tout nouveau cluster à partir de personnes ayant présenté un Covid-19, qu'elles aient été pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation.
Ces éléments conduisent à considérer des délais de sécurité plus longs par rapport au début des signes cliniques (à défaut de la première PCR positive), pouvant prolonger les durées d'hospitalisation et/ou du maintien des mesures barrières strictes.

Critères de levée de confinement

Dans l'état actuel des connaissances, les critères retenus pour autoriser la levée de confinement d'un patient cas confirmé de Covid-19 sont les suivants :

a) Sortie à domicile

- **Patients avec forme ambulatoire de Covid-19 ou forme justifiant une hospitalisation hors réanimation**

  - **Au moins 48 heures** après disparition de la fièvre vérifiée par une température rectale inférieure à 37,8°C (mesurée avec un thermomètre deux fois par jour, et en l'absence de toute prise d'antipyrétique depuis au moins 12 heures) **ET** amélioration de l'état respiratoire définie par un besoin en oxygène inférieur ou égal à 2L/mn pour maintenir une SaO_2 au repos supérieure ou égale à 95 %.

  - **ET au moins au 8ème jour à partir du début des symptômes** (à défaut après la première RT-PCR positive sur prélèvement naso-pharyngé).

  - **ET application pendant les 7 jours suivants, soit 14 jours au total, des mesures barrières renforcées (celles recommandées pour la population générale + masque chirurgical, hygiène des mains (HDM), distanciation physique) en cas de sortie avant ce délai de 14 jours.**

- **Patients avec immunodépression ou forme grave de Covid-19 ayant justifié une hospitalisation en réanimation**

  - **Au moins 48 heures** après disparition de la fièvre vérifiée par une température rectale inférieure à 37,8°C (mesurée avec un thermomètre deux fois par jour, et en l'absence de toute prise d'antipyrétique depuis au moins 12 heures) **ET** amélioration de l'état respiratoire définie par un besoin en oxygène inférieur ou égal à 2 L/mn pour maintenir une SaO_2 au repos supérieure ou égale à 95 %.

  - **ET au moins au 10 ème jour** après le début des symptômes (à défaut, après la première RT-PCR positive).

  - **ET application pendant les 14 jours** suivant la sortie de l'unité de soins, soit 24 jours au total, des mesures barrières renforcées (masque chirurgical, HDM, **distanciation** physique) ; il est possible de s'aider des prélèvements virologiques (RT-PCR et sérologie) pour adapter cette durée d'application des mesures barrières post-guérison clinique.

b) **Transfert de patients avec Covid-19 en soins de suite et réadaptation (SSR) ou e Ehpad après une hospitalisation**

- **Au moins 48 heures** après disparition de la fièvre vérifiée par une température rectale inférieure à 37,8°C (en l'absence de toute prise d'antipyrétique depuis au moins 12 heures) ET amélioration de l'état respiratoire définie par un besoin en oxygène inférieur ou égal à 2 L/mn pour maintenir une SaO_2 au repos supérieure ou égale à 95 %.

- **ET orientation en fonction de la date du transfert par rapport au début des symptômes**

  - Transfert entre J10 et J24 du début des symptômes (ou à défaut de la PCR diagnostique) : En secteur Covid **AVEC** respect des mesures barrières renforcées (masque chirurgical, HDM, distanciation physique).
  - Transfert à plus de J24 du début des symptômes (ou à défaut de la PCR diagnostique) : en secteur non Covid, **AVEC**

- Chambre individuelle ou double, ne dépendant que des comorbidités, et notamment neuro-cognitives, du patient
- Si le patient est capable de suivre les consignes, formation à la FHA
- Sorties de chambre possibles avec masque chirurgical si le patient l'accepte et FHA à chaque fois qu'il entre ou sort de sa chambre
- Rééducation motrice hors chambre possible avec masque chirurgical et FHA
- Activités et repas en groupe possibles avec distanciation physique d'au moins 1 mètre entre chaque patient

c) **Patients atteints de Covid-19 (RT-PCR positive) mais asymptomatiques**

- 7 jours révolus (9 jours en cas d'immunosuppression) après la première RT-PCR positive.

Références

1. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2.JAMA. 2020
2. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 2020/04/01.
3. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. The Lancet Infectious Diseases. 2020 2020/02/19/.
4. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099-30232-2 ; [4]
5. Yongchen Z, Shen H, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020;9:833-836]
6. Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. J Med Virol. 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25952. Online ahead of print
7. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X, Kuang L, Fang X, Mishra N, Lu J, Shan H, Jiang G, Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):434-435
8. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang WD, Tong JN, Song XF, Wing-Kin Wong G, Xing QS. J Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 28:S1684-1182(20)30081-5. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.021. Online ahead of print.)
9. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update, 8 april 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf
10. Center for disease control and prevention (CDC). Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html
11. Robert Koch Institut COVID-19: Discharge criteria from isolation: Guidance for physicians (2.7.2020) https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html
12. Guidance for stepdown of infection control precautions and discharging COVID-19 patients. https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-within-hospitals-and-discharging-covid-19-patients-from-hospital-to-home-settings/guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-and-discharging-covid-19-patients

10 Prévention

10.1 Mesures barrières

10.1.1 Population générale

La doctrine sanitaire du HCSP en matière de lutte contre la pandémie de Covid-19 en phase de déconfinement repose sur la déclinaison de mesures non pharmaceutiques dans l'attente de la disponibilité d'un vaccin efficace ou de traitements spécifiques [1]. Ces règles d'hygiène et de prévention de la transmission du SARS-CoV-2 sont évolutives et adaptatives au fur et à mesure que ce virus est mieux étudié et compris. Elles ont pour objectifs de protéger le système de santé (possibilité de prendre en charge les patients atteints de Covid-19 nécessitant une hospitalisation, notamment en réanimation), les professionnels et de limiter au maximum la transmission interindividuelle dans la population dans le cadre du déconfinement. Elles doivent être enseignées ou rappelées à la population et aux professionnels dans la durée.

Cette doctrine sanitaire repose sur l'application rigoureuse de trois mesures principales :

a) La distanciation sociale ou physique

Complémentaire du confinement ou déconfinement : celle-ci doit permettre à tout individu d'être à une distance d'au moins 1 mètre de tout autre individu, sauf situation particulière où cette distance peut être supérieure (pratique du sport, etc.).

- La distance d'au moins 1 mètre promue en France depuis des années correspond à une distance de sécurité minimale, étroitement dépendante de caractéristiques biologiques, climatiques et comportementales. Cette distance a été régulièrement remise en cause pour d'autres pathologies à transmission respiratoire par le passé. Dans le contexte de la pandémie Covid-19 et de la promotion des gestes et mesures barrières, cette distance d'au moins 1 mètre a été intégrée par la population et semble appliquée dans de nombreux lieux de regroupement.
- En règle générale et lorsque le site le permet, un espace libre de 4 m^2 autour d'une personne est recommandé.

b) Les gestes barrières.

Il s'agit d'un ensemble de gestes et d'attitudes individuelles permettant de réduire le risque de transmission d'un virus à tropisme respiratoire entre deux personnes dans la population (ne pas se serrer la main, ne pas s'embrasser, tousser dans son coude ou dans un mouchoir jetable, etc.).

c) L'hygiène des mains (HDM)

Elle doit être scrupuleusement respectée soit par un lavage des mains à l'eau et au savon (dont l'accès doit être facilité accompagné par la mise à disposition de serviettes à usage unique), soit par une friction hydro-alcoolique (FHA) [2]. L'HDM fait référence au lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou à une FHA avec un produit contenant au moins 60 % d'alcool selon la norme NF EN 14 476 + A2 (2019). L'HDM est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission croisée des virus comme le SARS-CoV-2. Compte tenu des modes de transmission du SARS-CoV-2 (directe par gouttelettes ou indirecte par les mains), l'HDM doit être réalisée fréquemment dans tous les milieux communautaires (domicile, écoles, lieux de travail, etc.).

d) **Le port de masque grand public**

Il complète ces 3 mesures principales. Un masque grand public est un masque ayant démontré une efficacité de filtration **d'au moins 70 %** pour des particules de 3 microns émises pour la personne portant le masque. Ces masques doivent répondre aux spécifications de l'AFNOR Spec S76-001 ou normes équivalentes [1]. Seul ce type de masque grand public fabriqué selon ces spécifications par des industriels ou à défaut par des particuliers est recommandé par le HCSP. Ces masques sont réutilisables et à usage multiple. Ils doivent répondre à des critères de performance de filtration, de « respirabilité » (pendant une durée maximale de 4 h) et de forme. Ils sont disponibles en consultant le guide publié par l'AFNOR. Ces masques devraient être largement distribués dans la population en quantité suffisante sur la durée. En cas d'impossibilité d'accès à des masques répondant aux spécifications de l'AFNOR, il est possible d'utiliser des masques fabriqués de manière artisanale, dont on ignore les performances de filtration. Des règles précises doivent être appliquées pour une efficacité maximale :

- Les masques doivent être portés systématiquement par tous dès lors que les règles de distanciation physique ne peuvent être garanties. Le double port du masque (par les 2 personnes possiblement en contact) garantit en effet une protection efficace.
- Les masques doivent être entretenus selon les indications données par le fabricant concernant le lavage (nombre de lavages, température etc.).
- Les masques doivent être ajustés et couvrir la bouche et le nez.
- Les mains ne doivent pas toucher le masque quand il est porté.
- Le sens dans lequel il est porté doit être impérativement respecté : la bouche et le nez ne doivent jamais être en contact avec la face externe du masque. Une HDM est impérative après avoir retiré le masque.
- Le port du masque ne dispense pas du respect, dans la mesure du possible, de la distanciation sociale et dans tous les cas de l'HDM.

Cette doctrine sanitaire doit être appliquée au quotidien dans la vie des citoyens même en dehors de toute visibilité clinique d'infection et déclinée dans les différentes situations de la vie quotidienne.

10.1.2 Personnes à risque de forme grave

Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 ont été définis dans l'avis du HCSP du 20 avril 2020 [3]. Ces personnes à risque doivent respecter et bénéficier des mesures de prévention suivantes.

a) **Mesures de distanciation physique**

Les personnes à risque de formes graves doivent éviter au maximum le contact avec des personnes susceptibles de les contaminer. A ce titre, les déplacements dans des zones de forte densité de population doivent être limités ou organisés pour respecter les mesures de distance physique. Une forme de confinement volontaire est donc souhaitable. En cas de sortie en dehors du domicile, le HCSP recommande de respecter une distance physique d'au moins 1 mètre entre deux personnes en milieux extérieur et intérieur (ex. pour faire des courses dans un magasin, etc.). La protection des personnes à risque de forme grave de Covid-19 par cette distance doit être renforcée par le port systématique d'un masque grand public. Dans le cadre des activités professionnelles, le télétravail à domicile sera préféré et si nécessaire le

travail alterné entre milieu professionnel et au domicile en télétravail. Si la présence sur le lieu de travail est nécessaire, une personne à risque de forme grave de Covid-19 doit bénéficier d'une organisation visant permettre de respecter la distance physique d'au moins 1 mètre, dans les lieux comme les bureaux, les salles de réunion, etc. Il est recommandé de limiter la participation à des regroupements ou lieux à risque de transmission du virus. La mise à disposition de lingettes désinfectantes (ou de lingettes et d'un produit en spray) pour la désinfection des surfaces de l'espace de travail (ex. bureau, accoudoirs de chaise, ordinateur et connectiques, etc.) est recommandée en arrivant et en quittant son poste de travail. Les visites de personnes malades doivent être évitées.

b) Port de masque

En population générale, des masques dits « grand public » (aussi dénommés masques alternatifs ou masques tissu) sont indiqués pour la population générale en milieu extérieur et intérieur. Ce port de masque est complémentaire du respect et l'application de la distance physique d'au moins un mètre et des gestes barrières. Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 doivent également porter un masque grand public à domicile en présence de visiteurs et lorsqu'ils sont amenés à sortir de chez eux pour des raisons personnelles ou professionnelles.

Lors de consultations médicales en cabinet libéral ou en milieu hospitalier, les personnes à risque de forme grave doivent porter un masque chirurgical.

Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 doivent suivre les règles de bon usage du port de masque et leur réutilisation (masque grand public) conformément à la notice du fournisseur. Les masques doivent être portés sans les toucher. Chaque manipulation doit être suivie d'une hygiène des mains.

c) Visites à domicile

Pour les personnes présentant un risque de forme grave de Covid-19, le HCSP recommande l'application des mesures suivantes concernant les visites au domicile [3] :

- limiter les visites à celles strictement essentielles ;
- n'autoriser qu'un seul visiteur par visite ;
- éviter les visites de personnes symptomatiques ou d'enfants ;
- appliquer scrupuleusement les gestes barrières et la distanciation physique : Respecter la distance d'au moins un mètre ;
- ne pas se serrer la main ou s'embrasser ;
- ne pas toucher d'objet ou surfaces ;
- la personne à risque portera un masque chirurgical ou grand public ;
- le visiteur doit réaliser une hygiène des mains par lavage à l'eau et au savon ou par FHA en arrivant au domicile et porter un masque grand public (double barrière) ;
- la pièce dans laquelle la personne reçoit un visiteur comportera une fenêtre et sera ventilée par ouverture de la fenêtre pendant 10 à 15 minutes après la visite en s'assurant de fermer la porte.

d) En milieu de soins

Les mesures barrières et de distanciation physique doivent scrupuleusement respectées. Le patient doit réaliser une hygiène des mains et porter un masque chirurgical dès le début de sa prise en charge quel que soit le lieu de soin, au cabinet

libéral, en hospitalisation et en structure médico-sociale. En milieu de soins ou en établissement médico-social, la double protection assurée par le port d'un masque chirurgical pour la personne et le soignant est idéale lorsqu'elle est réalisable. Il est essentiel de privilégier les alternatives aux consultations en présentiel (télémédecine, téléconsultations, renouvellement d'ordonnance par le pharmacien, ...). Il est également important de mettre en place un circuit dédié lorsqu'un patient à risque de forme grave est amené à se déplacer en structures de soins.

10.1.3 Professionnels de sante

a) En milieu hospitalier ou médico-social

La lutte contre l'infection constitue une partie essentielle et intégrante de la prise en charge clinique des patients et doit être démarrée dès l'admission du patient à l'hôpital (généralement le service des urgences). Il convient de toujours appliquer les précautions standard de manière systématique dans tous les services des établissements de santé. Les précautions standard sont les suivantes : l'hygiène des mains, l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) pour éviter le contact direct avec le sang, les liquides biologiques, les secrétions (y compris les sécrétions respiratoires) et la peau lésée des patients. Les précautions standard comprennent également la prévention des piqures d'aiguille accidentelles ou les blessures par objets tranchants, la gestion des déchets, le nettoyage et la désinfection du matériel et la détergence/désinfection de l'environnement [2].

En complément des précautions standard, les précautions gouttelettes visent à prévenir la transmission des virus respiratoires. Les professionnels de santé doivent porter un masque chirurgical dès lors qu'ils se trouvent moins de 2 mètres d'un patient. Pendant cette période épidémique, les précautions gouttelette sont à appliquer pour tout patient. Les patients doivent être hospitalisés dans des chambres individuelles, ou être regroupés selon leur diagnostic étiologique. Si le diagnostic étiologique ne peut être établi, il est recommandé de regrouper les patients qui ont un diagnostic clinique semblable, en fonction de leurs facteurs de risque épidémiologiques, avec une séparation spatiale. Lorsque les soins sont prodigués en contact étroit avec un patient présentant des symptômes respiratoires (tels que toux ou éternuements), les professionnels de santé doivent porter une protection oculaire (masque ou lunettes de protection) pour se protéger de la projection éventuelle de secrétions [2, 4, 5].

Pour les patients avec Covid-19 suspecté ou avéré, et associées aux précautions gouttelettes, les précautions contact visent à prévenir la transmission directe ou indirecte par contact avec des surfaces ou du matériel contaminés (par exemple contact avec des interfaces/tubulures à oxygène contaminées). Dans ce cadre, l'hygiène des mains par lavage à l'eau et au savon ou par friction hydro-alcoolique est une mesure primordiale à chaque contact avec le patient ou son environnement. Le port de gants non stériles à usage unique se limite aux contacts avec les liquides biologiques et les muqueuses. Il n'est pas systématique en entrant dans la chambre. Le port d'un tablier est recommandé pour tous soins mouillants pour protéger la tenue professionnelle. Une surblouse à usage unique est également recommandée pour prendre en charge un patient avec Covid-19 suspecté ou confirmé [2, 4, 5].

Lors de la réalisation de gestes invasifs ou de manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer un aérosol (ex. intubation/extubation, aspiration endo-trachéale, fibroscopie bronchique, aérosolthérapie, kinésithérapie respiratoire, etc.), les professionnels de santé porteront un masque de protection respiratoire filtrant de type FFP2. Dans ces conditions, le port d'un masque FFP2 sera complété par le port de gants à usage unique, d'une surblouse à manches longues, d'une protection oculaire. Dans la mesure du possible, ces gestes doivent être

pratiqués dans des chambres individuelles convenablement ventilées, à savoir des chambres à pression négative avec au moins 6 à 12 renouvellements d'air par heure, ou au moins 60 litres/seconde/patient dans les installations à ventilation naturelle (OMS, ECDC, SF2H/SPILF). Dans les unités accueillant simultanément plusieurs patients atteints de forme grave de Covid-19, le port en permanence d'un masque FFP2 est encouragé pour limiter les changements itératifs de masques dans le cas d'une stratégie de prolongation du port du masque (sous conditions de tolérance et des indications du bon port de masque pour garantir son efficacité [6].

b) En ambulatoire

Les patients présentant une forme simple ou modérée de Covid-19 sont pris en charge en ville. Cette prise en charge ambulatoire est organisée par les professionnels de santé habituels des patients. Les patients indemnes de Covid-19 doivent pouvoir continuer d'être pris en charge, notamment les patients atteints de maladies chroniques. Le respect du principe de limitation de regroupement de patients avec Covid-19 et sans Covid-19 nécessite une organisation adaptée pour tout espace de consultations. Cette organisation doit être mise en œuvre par les médecins généralistes et spécialistes comme par les professions paramédicales exerçant en ville. Un aménagement des plages de consultation pourra être nécessaire afin de limiter au maximum le temps d'attente des patients.

10.2 Critères d'admission en secteur Covid-19 ou non

En période de déconfinement, l'organisation des soins et du parcours des patients doit permettre de protéger le système de santé afin qu'il reste capable de prendre en charge tous les patients qui relèveraient d'une hospitalisation (pour Covid-19 ou non), tout particulièrement en réanimation, de limiter la diffusion du virus en établissement de santé (ES), EMS et cabinet médical et de protéger à la fois les professionnels de santé et les patients.

Une réflexion globale doit être engagée pour réduire les durées de séjour, favoriser la prise en charge en ambulatoire et la récupération rapide après chirurgie, préciser la place des hôtels hospitaliers ou autres lieux d'accueil des patients.

Le nombre de nouveaux patients hospitalisés pour Covid-19 diminue. Le nombre de patients guéris augmente, les secteurs Covid-19 se vident progressivement et sont prêts à accueillir de nouveaux patients après la reprise des activités médico-chirurgicales. L'appréciation de la capacité d'accueil effective du fait du grand nombre de chambres doubles dans les ES doit également être en permanence évaluée et définie.

Certains patients, accompagnants et personnels peuvent être porteurs du virus sans être symptomatiques. Ils représentent un risque de contaminer personnels, patients et accompagnants.

Des patients guéris de Covid-19 qui sortent d'un ES sans pouvoir rentrer directement chez eux vont être pris en charge en aval dans des structures de SSR ou dans des établissements d'accueil. Les mesures de prise en charge (protection du personnel, port de masque et sa durée, hospitalisation en chambre individuelle ou non) doivent être précisées tout au long de leur parcours dans les différentes filières.

10.2.1 Critères cliniques

Afin de limiter le risque de transmission du SARS-CoV-2, l'évaluation de la présence de signes cliniques évocateurs du Covid-19 est une étape importante à organiser en période de déconfinement, quel que soit le mode d'entrée en milieu de soins (ex. hospitalisation conventionnelle, HDJ, hospitalisation de semaine, consultation, cabinet libéral, etc.) [7].

La présence de symptômes permet d'orienter la prise en charge du patient et éventuellement de l'annuler ou la reporter si possible, prenant en compte le rapport bénéfice/risque pour le patient.

Cette recherche de symptômes peut s'effectuer par questionnaire au moment de la prise de rendez-vous ou au moment de la consultation par exemple. Le questionnaire peut être rempli par le patient lui-même, par une infirmière, un autre personnel de santé ou par un médecin. Il conviendra de rappeler au patient l'importance du respect le plus strict des mesures barrières (cf. chapitre 12).

Selon la situation, une prise de contact avec le patient 24 à 48 h avant l'admission/consultation ou le jour de l'admission/consultation pour s'assurer de l'absence de symptômes pourra être réalisé.

Ce délai et cette prise de contact pourront amener la prescription d'un dépistage de SARS-CoV-2 par RT-PCR avant la prise en charge. Ce dépistage n'est pas systématique.

Selon le HCSP [7], les signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19 sont :

- En population générale, la survenue brutale de : asthénie inexpliquée ; myalgies inexpliquées ; céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue ; anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ; agueusie ou dysgueusie.
- Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus, la survenue brutale et inexpliquée de : altération de l'état général ; chutes répétées ; apparition ou aggravation de troubles cognitifs ; syndrome confusionnel ; diarrhée ; décompensation d'une pathologie antérieure.
- Chez les enfants : tous les signes sus-cités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois.
- Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents ; atteintes myocardiques aiguës ; évènement thromboembolique grave.

10.2.2 Questionnaire type

Avez-vous actuellement ou avez-vous eu dans les jours précédents un ou plusieurs des symptômes suivants de façon inhabituelle et d'apparition brutale ?

Population générale :

- Asthénie inexpliquée oui/non
- Myalgies inexpliquées oui/non
- Céphalées (en dehors d'ATCD de migraines) oui/non
- Anosmie ou hyposmie sans rhinite associée oui/non
- Agueusie ou dysgueusie oui/non
- Fièvre oui/non

Population > 80 ans

- Altération de l'état général oui/non
- Chutes répétées oui/non
- Apparition/aggravation de troubles cognitifs oui/non
- Syndrome confusionnel oui/non
- Diarrhée oui/non
- Décompensation d'une pathologie antérieure oui/non

Population des enfants

- Tous les signes évoqués en population général oui/non
- Altération de l'état général oui/non
- Diarrhée oui/non
- Fièvre isolée (enfant< 3 mois) oui/non

Patients en situation d'urgence ou de réanimation

- Troubles du rythme cardiaque récents oui/non
- Atteintes myocardiques aiguës oui/non
- Évènement thromboembolique grave oui/non

Avez-vous été en contact étroit (en face à face, à moins d'1 mètre et/ou pendant plus de 15 minutes, sans masque ni pour vous ni pour le contact) avec une personne atteinte de Covid-19 de façon prouvée au cours des 15 derniers jours ?

10.2.3 Critères virologiques (voir chapitre 3)

Références

1. Avis du HCSP du 24 avril 2020 relatif aux préconisations du Haut Conseil de la santé publique relatives à l'adaptation des mesures barrières et de distanciation sociale à mettre en œuvre en population générale, hors champs sanitaire et médico-social, pour la maîtrise de la diffusion du SARS-CoV-2 https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=806
2. Actualisation des précautions standard : établissements de santé établissements médicosociaux soins de ville juin 2017 : https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf
3. Avis du HCSP du 20 avril 2020 relatif à l'actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=807
4. Site de l'OMS https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks [consulté le 17 juin 2020]
5. ECDC : Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19 : https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings
6. Avis SF2H du 14 mars 2020, relatif aux conditions de prolongation du port ou de réutilisation des masques chirurgicaux et des appareils de protection respiratoire de type FFP2 pour les professionnels de santé : https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/02/avis-sf2h-utilisation-masque-14mars2020.pdf
7. Avis du HCSP du 20 avril 2020 relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19 : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=812

Deuxième partie : Covid-19 : aspects thérapeutiques

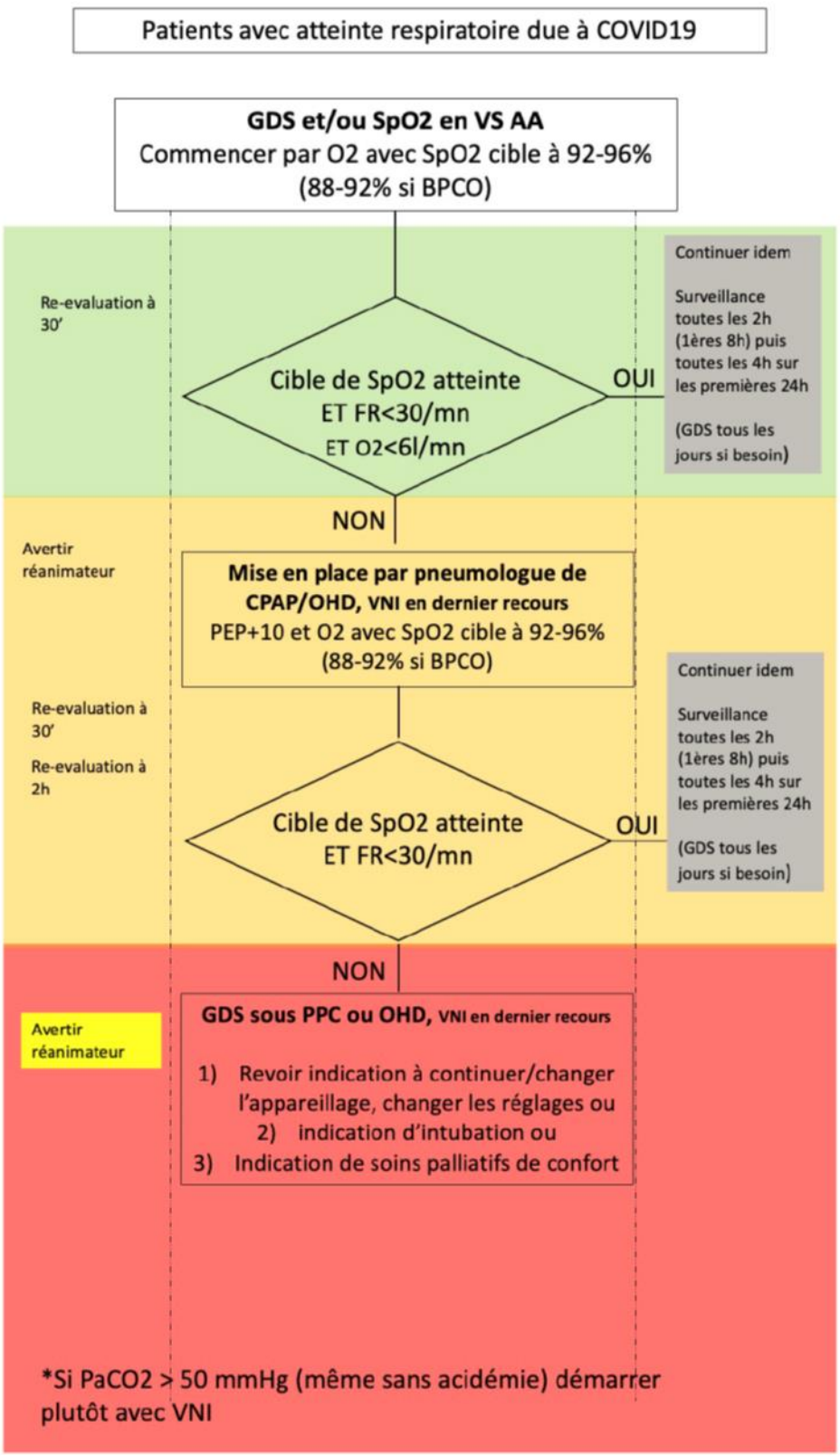
1 Traitement de support « standard of care » (SOC)

1.1 Oxygénothérapie

L'oxygène doit être utilisé en cas de pneumopathie grave à SARS-CoV-2 probablement dès que la SpO_2 est inférieure ou égale à 92 %. Il n'existe pas d'études randomisées ou non-randomisées sur l'utilisation de l'oxygène chez les malades atteints de SARS-CoV-2. En extrapolant les données disponibles sur les malades en insuffisance respiratoire aigüe hypoxémique sévère, toutes les recommandations récentes proposent une cible de saturation entre 92 % et 96 % (et 88-92 % pour les patients BPCO) [1]. En effet, dans les études comparant le devenir des patients selon les débits d'oxygène et les objectifs de saturation, les stratégies sans limite de saturation supérieure sont associées à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière [2, 3]. Il est proposé de commencer par des lunettes nasales. En cas de respiration buccale prédominante et/ou d'échec des lunettes nasales et/ou d'intolérance d'un haut débit dans le nez à 6 L/min, l'utilisation du masque pourra être proposée. Les masques avec bagues à effet Venturi sont déconseillés (recommandations SPLF)[4].

La surveillance doit être rapprochée, en sachant que (i) les patients stables au début peuvent soudainement devenir instables ; (ii) qu'il y a une ré-aggravation possible et brutale secondairement (iii) qu'il peut y avoir une discordance entre fréquence respiratoire et saturation due à une atteinte neurologique qui fait que ces patients n'expriment pas correctement leur insuffisance respiratoire [4]. Cette surveillance est basée sur la fréquence respiratoire, la SpO_2 et le débit d'oxygène. Une fréquence respiratoire à 30 cycles/min ou plus, et/ou la nécessité d'un débit d'oxygène à 6L/min pour maintenir une SpO_2 à 92 % nécessite l'appel du réanimateur et la discussion d'autres modalités d'oxygénation. Les options possibles sont la pression positive continue, la ventilation non invasive et l'oxygénothérapie à haut débit. Elles ne sont à proposer, qu'après avoir alerté le réanimateur et que s'il n'y a pas d'indication urgente d'intubation ou en solution d'attente en cas de non-disponibilité de ventilation invasive. Le risque d'aérosolisation pour le personnel ne doit pas être oublié. Toutes les précautions doivent être prises (filtres, circuit double branche pour la VNI et masque FFP2 pour le personnel). Un guide pratique est proposé par le GAVO2, groupe de travail de la SPLF. La figure suivante montre l'algorithme proposé par la SPLF.

[4] http://splf.fr/wp-content/uploads/2020/04/Groupe-GAVO2-Procedure-de-prise-en-charge-pneumologique-hors-rea-des-patients-hospitalises-dans-le-cadre-de-la-pandemie-COVID19-Avril-2020.pdf


Patients avec atteinte respiratoire due à COVID19
GDS et/ou SpO2 en VS AA
Commencer par O2 avec SpO2 cible à 92-96%
(88-92% si BPCO)
Re-evaluation à 30'
Cible de SpO2 atteinte
ET FR<30/mn
ET O2<6l/mn
OUI
Continuer idem
Surveillance toutes les 2h (1ères 8h) puis toutes les 4h sur les premières 24h
(GDS tous les jours si besoin)
NON
Avertir réanimateur
Mise en place par pneumologue de CPAP/OHD, VNI en dernier recours
PEP+10 et O2 avec SpO2 cible à 92-96%
(88-92% si BPCO)
Re-evaluation à 30'
Re-evaluation à 2h
Cible de SpO2 atteinte
ET FR<30/mn
OUI
Continuer idem
Surveillance toutes les 2h (1ères 8h) puis toutes les 4h sur les premières 24h
(GDS tous les jours si besoin)
NON
Avertir réanimateur
GDS sous PPC ou OHD, VNI en dernier recours
1) Revoir indication à continuer/changer l'appareillage, changer les réglages ou
2) indication d'intubation ou
3) Indication de soins palliatifs de confort
*Si PaCO2 > 50 mmHg (même sans acidémie) démarrer plutôt avec VNI

1.2 Antalgiques

La fièvre et les myalgies sont des symptômes très fréquents lors du Covid-19.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont fait l'objet de signalement en mars 2020, comme pouvant être responsables d'une gravité accrue chez les patients présentant une maladie Covid-19 [5]. Ceci a fait l'objet d'une communication de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) [6].

Dans le cadre du plan de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection à SARS-CoV-2 mis en place par l'ANSM le 27 mars 2020, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Tours et de Marseille ont réalisé une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de Covid-19 (analyse portant sur 37 cas sur une période de 2 mois). Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmente l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, qui sert de récepteur au virus et par des données mécanistiques, les AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de l'infection virale. Tous les cas notifiés avaient une infection à SARS-CoV-2 compliquée de pneumonie, dont certaines avec insuffisance respiratoire aiguë nécessitant un séjour en réanimation. Parmi ces derniers, les patients ayant pris un AINS pour les symptômes précoces de l'infection avaient des caractéristiques cliniques différentes des cas de réanimation décrits par Santé publique France (plus jeunes, moins de comorbidités, évolution plus fréquente vers un SDRA). En revanche, les patients ayant un traitement chronique par AINS avaient des caractéristiques similaires, le sur-risque éventuel lié à l'AINS étant à la marge par rapport à celui inhérent au terrain.

Ainsi, en cas de symptôme précoce évoquant une infection à SARS-CoV-2, un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatologique peut être poursuivi en raison du bénéfice attendu. En revanche, en l'absence d'étude clinique en faveur d'un bénéfice des AINS sur les symptômes précoces de l'infection à SARS-CoV-2 et du risque possible d'aggravation, la recommandation est de ne pas utiliser d'AINS pour des symptômes précoces suspects de Covid-19 (toux fébrile, myalgies, syndrome pseudo-grippal, ...).

Les nombreux effets indésirables possibles des AINS (digestifs, rénaux et majoration du risque de surinfection bactérienne) incitent à privilégier le paracétamol comme traitement de première intention de la fièvre et des douleurs en cas de Covid-19 [7]. Les patients traités au long cours par AINS pour une autre pathologie ne doivent par contre pas interrompre leur traitement en cas de Covid-19, sauf avis contraire du médecin ayant prescrit ces AINS qui doit réévaluer leur rapport risque/bénéfice.

L'utilisation du paracétamol chez les patients atteints de Covid-19 doit tenir compte de la possibilité d'une cytolyse hépatique, pouvant être importante, notamment dans les formes sévères de Covid-19. La dose maximale est de 3 g par jour en 3 prises chez l'adulte (voire 4 g en 4 prises sur prescription) 60 mg/kg chez l'enfant. Cette posologie doit être diminuée en cas de cytolyse hépatique ou de population à risque accru de toxicité hépatique (- 50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique,).

Les règles de bon usage, précisées dans le rapport de l'ANSM du 17/03/2020, doivent être rappelées aux patients ambulatoires [8] :

- prendre la dose la plus faible possible, le moins longtemps possible ;
- respecter la dose maximale par prise, la dose maximale quotidienne, l'intervalle minimum entre les prises et la durée maximale recommandée (3 j en cas de fièvre, 5j en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance) ;
- vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergie, symptômes grippaux ou pseudo-grippaux).

Chez les patients hospitalisés, ces règles seront également appliquées.

Pour les patients de réanimation, l'usage du paracétamol, notamment intraveineux, sera limité aux températures très élevées (> 40°C) ou en cas d'indication spécifique (patients cérébrolésés par exemple) car son usage a été associé à un risque d'hypotension artérielle importante [9] sans bénéfice par ailleurs [10].

En conclusion, le HCSP recommande chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice d'une infection Covid-19, ou en cas d'infection Covid-19 confirmée :

- l'usage du paracétamol pour le traitement symptomatique d'une fièvre mal supportée ou de douleur, selon les modalités habituelles ;
- de ne pas introduire d'AINS en cas de fièvre mal supportée ;
- Pour la poursuite en cas de Covid-19, des AINS prescrits pour une autre raison dans l'attente d'une réévaluation par le médecin prescripteur ;
- Contre l'usage du paracétamol par voie intraveineuse chez les patients de réanimation en dehors d'une fièvre > 40°C ou d'indication spécifique (patients cérébrolésés par exemple).

1.3 Prévention du risque thrombotique

1.3.1 Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse associé au SARS-CoV-2

Le risque de maladie thromboembolique (MTE) est particulièrement élevé en cas d'infection à SARS-CoV2. Il est impératif d'éliminer une embolie pulmonaire en cas de symptômes respiratoires oxygéno-requérants ou tout autre manifestation évocatrice de MTEV. Les patients présentant une infection à SARS-CoV2 ont des symptômes entrainant souvent une altération de l'état général avec immobilisation même quand les patients ne sont pas hospitalisés. Les patients altérés qui présentent au moins un facteur de risque de MTEV (obésité, âge > 60 ans, affection cardiorespiratoire chronique, cancer, antécédent personnel de MTEV, insuffisance veineuse ...) doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie médicamenteuse. Afin de faciliter l'évaluation du risque de MTEV des patients, il est suggéré d'utiliser des scores de risque reconnus comme les scores de Padua, IMPROVE ou de Caprini [11, 12]. En pratique, on peut déduire 4 niveaux de risque thromboembolique (propositions du Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et du Groupe français d'étude de l'hémostase et la thrombose (GFHT) [13] :

a) **Risque faible** :
patient non hospitalisé avec IMC < 30 kg/m² sans facteur de risque surajouté.

b) **Risque intermédiaire** :
IMC < 30 kg/m² avec ou sans facteur de risque (FDR) surajouté, sans nécessité d'oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) ni de ventilation artificielle.

c) **Risque élevé :**
- IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation mécanique.
- IMC > 30 kg/m² sans FDR surajouté.
- IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation mécanique.

d) **Risque très élevé :**
- IMC > 30 kg/m² 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).

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et le fondaparinux, administrés par voie sous-cutanée sont associés à une réduction significative du risque de MTE [14] et toutes les recommandations sont en faveur de ces molécules en première intention [15] ; enoxaparine 4000 UI x 1 / jour, daltéparine 5000 UI x 1 / jour, nadroparine 2800 U x 1 / jour, Tinzaparine 4500 U x 1 / jour, fondaparinux 2,5 mg x 1 / jour). Les HBPM pourraient réduire la mortalité dans les infections à SARS-CoV2 [16]. De plus, les héparines et notamment les HBPM auraient des effets anti-inflammatoires intéressants dans le contexte [17]. L'ensemble de ces données font des héparines et apparentés, le traitement de référence dans cette indication.

La durée recommandée pour cette thromboprophylaxie est de 7 à 10 jours [15]. Cependant ces posologies et cette durée si elles apparaissent suffisantes pour des formes non sévères, pourraient être insuffisantes avec un taux d'échecs important en cas de formes graves [18]. Ces échecs seraient d'autant plus fréquents chez les sujets obèses. C'est la raison pour laquelle des groupes d'experts proposent une augmentation des posologies prophylactiques [11, 12] comme proposée pour la thromboprophylaxie en chirurgie bariatrique [19]. Les posologies ainsi proposées notamment pour l'enoxaparine sont de 4000 UI x 2 /jour au lieu d'une fois par jour voire même de 6000 UI x 2 /jour en cas de poids corporel supérieur à 120 kg ou d'indice de masse corporel supérieur à 40 kg/m². En cas d'Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé à moins de 30 ml/mn), les données cliniques avec les HBPM sont insuffisantes pour les proposer aujourd'hui en première intention. Aussi l'héparine non fractionnée doit être préférée dans cette situation. Les posologies préconisées sont de 5000 UI x 2 à 3 /jour ou 200 UI/kg/jour [11,12].

Des posologies curatives d'HBPM ou d'héparine non fractionnée (HNF) sont également proposées en cas de formes graves notamment en cas d'augmentation significatives des D-dimères, de thromboses itératives de cathéters ou de circuits d'épuration extra-rénale. Cependant, le rapport bénéfice risque des majorations posologiques n'a pas été formellement évalué notamment dans cette indication. Plusieurs essais cliniques sont en cours de recrutement ou démarreront prochainement dont au moins 2 en France : étude CORIMMUNO-COAG (NCT04344756) et étude COVI-DOSE (Avis favorables CPP et ANSM obtenu NCT en attente).

Dans le cas de formes sévères et graves nécessitant une prise en charge prolongée une extension de la thromboprophylaxie est proposée par certains experts, pendant la durée de l'hospitalisation voire jusqu'à 4 à 6 semaines [11, 12].

Le suivi biologique des traitements hépariniques à posologie prophylactique est suggéré par certains [12, 13]. Cependant, il n'existe pas de validation clinique des seuils proposés.

Dans cette indication, les anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban, betrixaban) ont été comparés aux HBPM avec des résultats mitigés, jugés insuffisants aujourd'hui pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France [20]. De plus, ces anticoagulants oraux peuvent voir leur effet modifié par des interactions médicamenteuses significatives avec certaines molécules proposées dans les infections à SARS-CoV-2 (lopinavir-ritonavir-darunavir…). Ils ne peuvent donc être préconisés pour la prévention de la MTEV.

Au total, il est possible de résumer de façon consensuelle les stratégies prophylactiques suivantes :

- **Estimer le risque thrombotique et hémorragique des patients en utilisant des scores de risque.**
- **Formes modérées non oxygéno-dépendant chez des patients hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et présentant des facteurs de risque de MTEV** :
  - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 à 10 jours.
- **Formes sévères ou graves (oxygéno-dépendance ou ventilation mécanique)**
  - **Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 à 10 jours.**
  - Chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique → prophylaxie par HBPM à doses majorées i.e. enoxparine 4000 U x 2 / jour ou en cas de surpoids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m^2.
  - Prolongation de la thromboprophylaxie au-delà du 10ème pour une durée maximale de 6 semaines chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique.
- **En cas d'Insuffisance rénale sévère** (DFG < 30 ml/min)
  - **Prophylaxie par HNF** selon les posologies préconisées de 5000 UI x 2 à 3 / jour par voie sous-cutanée ou 200 UI/kg/jour par voie intra veineuxe (iv).
- **En cas de thromboses itératives de cathéters ou de circuits d'épuration extra-rénale associées à une augmentation significative des D-Dimères et en l'absence de risque hémorragique**, envisager la prescription de dose curatives d'héparines, HBPM ou HNF si insuffisance rénale sévère.
- La surveillance de l'hémostase dans les formes sévères hospitalisées devrait comprendre au moins 3 fois par semaine : numération plaquettaire, temps de Quick, TCA, dosage de fibrinogène et D-Dimères, notamment pour dépister une évolution défavorable vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) fréquemment observée dans les infections à SARS-CoV-2.

1.3.2 Anticoagulants et autres indications.

En dehors de la prévention de la MTEV, tous les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant pour une autre indication doivent continuer à recevoir ce type de traitement. Cependant la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2 peut imposer la prescription de molécules connues pour interagir significativement avec les anticoagulants oraux (antivitamines K ou anticoagulants oraux directs). De plus l'administration orale peut être impossible notamment dans le cadre des formes graves en réanimation. Dans ces cas un relais des anticoagulants oraux doit être envisagé que ce soit par HNF ou HBPM à posologie curative habituellement recommandée dans ces différentes indications.

Au total les recommandations sont les suivantes :

- Poursuivre les traitements anti-thrombotiques habituellement prescrits chez ces patients qui présentent fréquemment des antécédents cardiovasculaires.
- Prescrire une thromboprophylaxie de la MTEV pour les patients présentant des facteurs de risque de MTEV et une réduction de mobilité en dehors de toute hospitalisation et quelle que soit la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.
- Prescrire systématiquement une thromboprophylaxie de la MTEV chez tous les patients hospitalisés et ce quel que soit leurs comorbidités.
- D'appliquer les stratégies diagnostiques habituellement recommandées en cas de suspicion de MTEV chez les patients ambulatoires (scores cliniques de Wells ou de Genève modifié, D-Dimères, …). Compte tenu de l'incidence élevée de MTEV chez les patients hospitalisés pour symptômes respiratoires, d'éliminer systématiquement tout processus embolique pulmonaire lors de des examens tomodensitométriques réalisés dans ce contexte Covid-19.

1.4 Anti-infectieux

1.4.1 Introduction

L'avis du HCSP 18 mai 2020 relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19 [21] précise que le HCSP a pris en compte : (i) la nécessité de respecter les règles de bon usage des antibiotiques en contexte d'épidémie de Covid-19, (ii) l'augmentation importante de la prescription des antibiotiques injectables et de l'azithromycine orale en France (données ANSM) depuis le début de l'épidémie de Covid-19, (iii) le risque d'émergence d'antibiorésistance lié à l'administration des antibiotiques chez l'homme, et (iv) l'épidémiologie microbienne des co-infections lors du Covid-19 en ambulatoire, en Ehpad et en milieu hospitalier.

En ambulatoire, les données principalement Nord-Américaines font état de co-infections principalement virales (rhinovirus/entérovirus, virus respiratoire syncitial, autres coronavirus) et une quasi absence de co-infection bactérienne (rares cas à *Chlamydia pneumoniae ou à Mycoplasma pneumoniae).*

En hospitalisation, la co-infection bactérienne semble rare au cours de la première semaine du Covid-19 mais cette recherche n'est pas systématique et dépend des techniques utilisées (PCR multiplex, culture). L'infection bactérienne peut survenir chez 14 % des cas hospitalisés et semble s'intégrer plus dans un cadre d'acquisition nosocomial impliquant des infections à bactéries multirésistantes dans des séries où le pourcentage de patients sous antibiotiques est très élevé. La présence d'agents fongiques, notamment *Aspergillus* spp, chez les patients hospitalisés en réanimation ne semble pas négligeable mais difficile encore à apprécier (recherche fongique non systématique).

1.4.2 En médecine ambulatoire, devant un patient suspect de Covid-19

Infections respiratoires hautes

L'infection par le SARS-CoV-2, peut se manifester initialement par un mal de gorge, une congestion nasale, plus rarement une rhinorrhée. Les cas d'otite moyenne aiguë due au SARS-CoV-2 sont rares. Depuis le début de la pandémie, aucun cas d'infection ou de surinfection bactérienne documentée de la sphère ORL associée au Covid-19 n'a été rapporté.

Dans l'attente du diagnostic virologique de Covid-19, les recommandations de bonne pratique émises par la SPILF/SRLF/ASPASP en 2011 pour les infections respiratoires hautes restent d'actualité [21]. On rappelle que la réalisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) d'angine à streptocoque du groupe A n'est pas recommandée en période pandémique de Covid-19. En l'absence de test le médecin s'aidera pour décider, du score de Mac Isaac chez l'adulte (cf. fiche memo HAS novembre 2016). Si toutefois le test est réalisé, le port d'un masque FFP2, de lunettes de protection et de surblouse est indispensable.

<u>Infections respiratoires basses :</u>

Toute infection respiratoire basse impose la réalisation d'un test de recherche du SARS-CoV-2, en période pandémique.

Les principaux signes cliniques évocateurs de pneumonie aiguë communautaire (fièvre, accompagnée d'une toux, signes auscultatoires localisés ou diffus, fréquence respiratoire > 20 cycles /min et fréquence cardiaque > 100 battements/min) ne permettent pas de distinguer une pneumonie virale (incluant le SARS-CoV-2) d'une pneumonie bactérienne (en particulier à pneumocoque) qui imposerait une prescription de bêta-lactamine sans délai.

En faveur d'un Covid-19, on retiendra l'évolution des symptômes avec apparition d'une dyspnée avec polypnée pouvant s'aggraver rapidement dans la deuxième semaine d'évolution de la maladie. Le tableau clinique peut être atypique chez les patients ayant une comorbidité pulmonaire (BPCO, bronchiectasie et autres, ...). Parmi les patients ayant un Covid-19 confirmé, une expectoration est retrouvée dans 29-34 % des cas. Hors période pandémique, en médecine générale, ce signe est constaté dans 50 % des cas de pneumonie confirmée. Enfin, la présence d'expectorations purulentes classiquement décrites au cours des pneumonies bactériennes n'est d'aucun recours pour la décision thérapeutique.

Bien que la fréquence du pneumocoque au sein des causes de pneumonies communautaires ait baissé dans les pays où la vaccination anti-pneumococcique a été bien implémentée (États-Unis), en l'absence d'argument épidémiologique et clinique fort en faveur d'un Covid-19 et dans l'attente du résultat virologique, il est prudent d'instaurer un traitement antibiotique selon la mise au point de 2010 (SPILF/SPLF/AFSAPSS) [21].

<u>En cas de Covid-19 confirmé</u>

Il n'y a pas d'indication à prescrire ou poursuivre une antibiothérapie en l'absence de foyer infectieux bactérien.

La surveillance du patient s'effectuera selon les modalités détaillées dans l'avis du HCSP concernant le suivi ambulatoire [22].

Si une antibiothérapie a été prescrite en attendant les résultats de la recherche de SARS-CoV-2, celle-ci devra être arrêtée sauf en cas d'infection bactérienne associée documentée.

1.4.3 En hospitalisation en service de médecine

Patient hospitalisé pour suspicion de Covid-19 :

Il importe de réaliser rapidement les prélèvements à visée diagnostic virologique de Covid-19. En cas de symptômes d'une infection respiratoire basse, dans ce contexte, le diagnostic différentiel se pose avec celui d'une pneumopathie bactérienne. Il peut être précisé par un bilan comportant :

- Une TDM thoracique : qui précisera s'il existe des images compatibles avec une infection bactérienne.
- Un bilan infectieux : hémocultures, analyse des crachats en cas de toux productive (examen cytobactériologique des crachats), antigénurie. D'autres types de prélèvements microbiologiques peuvent être envisagés notamment en cas d'immunodépression, guidés selon la clinique et les images scannographiques

En l'absence de critère de gravité ou de terrain fragile, dans l'attente des résultats microbiologiques et radiographiques demandés, en hospitalisation conventionnelle où le patient peut être surveillé, il n'y a pas d'indication à prescrire des antibiotiques.

En cas de comorbidité, dans l'attente des résultats, une antibiothérapie sera prescrite :

- amoxicilline-acide clavulanique 1 g x 3 /j (pristinamycine 1g x 3/j si allergie vraie aux bêta-lactamines) ;
- S'il existe des critères de gravité, les antibiotiques recommandés sont : céfotaxime 1 g x 3/j associée à spiramycine (3 MUI x 3 /j), ou levofloxacine 500 à 1000 mg/j en cas d'allergie vraie aux bêta-lactamines.

Patient hospitalisé avec Covid-19 confirmé :

Si les symptômes cliniques et scannographiques du patient s'intègrent dans le tableau de Covid-19, il n'y a pas d'indication à initier ou poursuivre une antibiothérapie.

L'aggravation des signes cliniques (dégradation respiratoire, altération de l'état général, reprise de la fièvre) vers le 7ème 10ème jour d'évolution est le plus souvent attribuée à l'hyper-réaction inflammatoire.

Si des signes de surinfection apparaissent (reprise de la fièvre associée à une toux grasse, des expectorations purulentes…), un bilan microbiologique et dans l'idéal une TDM devront être réalisés.

Une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 1 g x 3 /j (pristinamycine 1 g x 3 /j* si allergie vraie aux bêta-lactamines) ou céphalosporines de 3ème génération (C3G) en première intention peut être débutée et doit être réévaluée avec les résultats du bilan effectué.

** la détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation, des investigations sont en cours*

1.4.4 En Ehpad

Patient suspect de Covid-19 en Ehpad (premiers patients de l'Ehpad) :

S'il existe des signes cliniques de pneumopathie sans critère d'hospitalisation : il est recommandé de suivre la mise au point SPILF/AFSAPSS 2010 [21] sur les infections respiratoires basses en attendant les résultats du diagnostic biologique de Covid-19.

Patient confirmé Covid-19 ou symptômes évocateurs dans une Ehpad où circule le virus

Il faudra mesurer l'intérêt de l'hospitalisation (*hotline* gériatrique) pour des raisons individuelles ou collectives [23].

Un résident avec des critères d'hospitalisation même sans critère de réanimation et sans limitation de soin édictée au préalable doit être hospitalisé sauf décision collégiale (accord entre hotline et médecin coordonnateur ou traitant).

<u>Si le patient reste en Ehpad</u> :

S'il est positif pour le SARS-CoV-2 et que les symptômes présentés sont à rattacher à l'infection Covid-19, il n'y a pas d'indication à prescrire une antibiothérapie. La surveillance du patient s'effectuera selon les modalités convenues.

Si l'infection à SARS-CoV-2 est prouvée ou suspectée et si toux productive isolée : pas d'antibiothérapie.

- Si BPCO : se référer aux critères de prescription des antibiotiques (tableau 9 de la mise au point 2010),
- Si expectoration purulente ET augmentation dyspnée, une antibiothérapie peut être prescrite dans le cadre strict des recommandations et mise au point sur les infections respiratoires basses de 2010 [21].

S'il présente un Covid-19 ou s'il est suspect de Covid-19 avec des signes de gravité, l'antibiothérapie sera amoxicilline-acide clavulanique (PO ou IV) ou ceftriaxone si l'administration orale est impossible.

1.4.5 Antibiothérapie chez les patients atteints de Covid-19 en réanimation

Chez les patients hospitalisés en réanimation pour une forme grave suspectée ou confirmée de Covid-19, une antibiothérapie probabiliste après réalisation de prélèvements bactériologiques (hémocultures, si possible prélèvements respiratoires, antigénurie légionnelle et pneumocoque) doit être discutée dans les situations suivantes :

- présence d'une symptomatologie clinique et radiologique évoquant une co-infection bactérienne (expectorations ou aspirations trachéales purulentes, foyer radiologique/scannographique ...) ;
- détresse respiratoire aiguë nécessitant la ventilation mécanique invasive ;
- critères de choc septique (vasopresseurs et lactatémie supérieure à 2 mmol/L) avant documentation microbiologique.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend :

- du délai entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation (5 jours, conformément aux recommandations SFAR/SRLF) [24] ;
- de l'existence d'une antibiothérapie préalable (dans les 90 jours) ;
- de l'existence d'une hospitalisation dans les 90 jours précédents ;
- de l'existence d'une éventuelle colonisation préalable par une bactérie multirésistante.

Schéma de l'antibiothérapie

- Antibiothérapie de type « infection communautaire » associant une bêta-lactamine de type céfotaxime ou association amoxicilline/clavulanate et un macrolide si absence de facteur de risque pré-cités.
- Antibiothérapie de type « infection associée aux soins » associant une bêta-lactamine à activité anti *P. aeruginosa* (ceftazidime, céfépime, pipéracilline/tazobactam ou carbapeneme) associé en cas de choc à un aminoside ou une fluoroquinolone pour une durée maximale de 3 jours si présence au moins d'un des critères précités. Les doses sont adaptées aux PK/PD des patients de réanimation. L'utilisation d'un carbapénème en probabiliste est réservée aux patients colonisés par une entérobactérie porteuse de BLSE et présentant des signes de gravité selon les recommandations de l'HAS 2019 et celles publiées par la SFAR/SRLF en 2014.

Toute antibiothérapie débutée devra être réévaluée, afin d'être adaptée ou arrêtée en fonction :

- de l'évolution clinique :
- du résultat des prélèvements bactériologiques ;
- éventuellement de l'évolution des biomarqueurs (procalcitonine).

Durée de l'antibiothérapie

En dehors de situations nécessitant une antibiothérapie prolongée (abcès pulmonaire, empyème pleural), la durée d'une antibiothérapie pour co-infection/surinfection bactérienne documentée d'évolution favorable chez un patient hospitalisé en réanimation ne doit pas dépasser 7 jours conformément aux recommandations.

La recherche d'agents fongiques est nécessaire en fonction du type de patient, de l'évolution des signes cliniques et de l'imagerie selon la pratique routinière chez ces patients.

En cours d'hospitalisation, la persistance de la fièvre après plusieurs jours d'évolution n'est pas, en soi, synonyme de surinfection bactérienne, si elle est isolée.

Si ré-ascension thermique, modification des expectorations, apparition de nouvelles images radiologiques ou instabilité hémodynamique, il faut rechercher une PAVM (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique) : radio pulmonaire, TDM, réalisation d'un nouveau bilan microbiologique (hémocultures, prélèvements pulmonaires ± antigénuries légionnelle).

Ainsi, le HCSP a recommandé dans son avis du 18 mai 2020 relatif à la prescription des anti-infectieux dans le Covid-19 :

- **Qu'aucune antibiothérapie ne soit prescrite de principe chez un patient présentant des symptômes rattachés à un Covid-19 confirmé** (en dehors d'un autre foyer infectieux) du fait du caractère exceptionnel de la co-infection bactérienne.
- Que **dans l'attente de la confirmation du diagnostic virologique de Covid-19 :**
  - **en cas de doute avec une infection bactérienne des voies respiratoires hautes**, les recommandations de prise en charge (SPILF 2011) [21] soient suivies :
    - Tableau de sinusite maxillaire : amoxicilline (pristinamycine si allergie aux bêta-lactamines).
    - Tableau de sinusite frontale/ethmoïdale/sphénoïdale : amoxicilline-acide clavulanique (levofloxacine si allergie aux bêta-lactamines).
    - Tableau d'angine bactérienne : amoxicilline (macrolide si allergie).
  - **En cas de doute avec une infection bactérienne des voies respiratoires basses**, les recommandations de prise en charge (AFSSAPS 2010) [21] soient suivies :
    - Sujet sain : amoxicilline (pristinamycine si allergie).
    - Sujet avec comorbidité : amoxicilline-acide clavulanique (pristinamycine si allergie).
    - Sujet avec signe de gravité : céphalosporine de 3ème génération injectable associée à un macrolide.

1.5 Place des macrolides et en particulier de l'azithromycine

L'augmentation des prescriptions depuis le début de l'épidémie (217 % ; données ANSM), alors que le Covid-19 est une infection virale, serait sous-tendue par deux hypothèses : (i) l'effet immunomodulateur de l'azithromycine et (ii) un éventuel effet antiviral non démontré en clinique [25].

Les macrolides en C14[5] (érythromycine, roxythromycine, clarithromycine) et C15[6] (azithromycine) possèdent un effet immumodulateur de mécanisme complexe aboutissant à une diminution des interleukines Il-6, Il-8 et TNF-alfa et une inhibition de la production de protéases et de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires neutrophiles.

Concernant le SARS-CoV-2, il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée publiée évaluant l'activité de l'azithromycine seule ou son association avec l'hydroxychloroquine.

Au total, les propriétés immunomodulatrices de l'azithromycine ont été objectivées dans des essais contrôlés concernant des pathologies chroniques pulmonaires (BPCO, bronchectasies) mais l'émergence de bactéries résistantes et la tolérance au long cours sont des écueils à sa prescription généralisée.

Dans le contexte d'infection virale, les essais disponibles chez l'homme, ne permettent pas d'affirmer un effet antiviral propre et/ou une activité immunomodulatrice de l'azithromycine. Il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant permettant de conclure à l'effet antiviral de l'azithromycine.

Dans la prise en charge du Covid-19, la littérature n'apporte pas d'argument pour proposer la prescription d'azithromycine.

1.6 Corticoïdes en unités de médecine

Des études précédemment menées dans le cadre d'infection par le SARS-CoV ou le virus grippal A/H1N1 [26] ont objectivé une augmentation de la charge virale des patients traités précocement par corticoïdes avec notamment un sur risque de mortalité, de pneumopathie acquise sous ventilation et une plus longue durée de ventilation mécanique.

La cohorte observationnelle rétrospective chinoise multicentrique de Wu et al. [27] a évalué l'effet des corticoïdes chez des patients atteints de formes graves et critiques de Covid-19, nécessitant ventilation, réanimation, ou en état de choc ; la mortalité était supérieure sous corticoïdes chez les patients avec formes graves (HR ajusté 2,83 ; IC 95 % 1,72 à 4,64) et critiques (HR à 3,02 ; IC 95 % 1,59-5,73). Cette étude de cohorte rétrospective de niveau de preuve faible suggère une surmortalité sous corticoïdes, mais avec des limites méthodologiques importantes.

Dans une étude nord-américaine multicentrique quasi-expérimentale avant après réalisée au Michigan chez 213 adultes infectés SARS-CoV-2 présentant une maladie Covid-19 modérée à sévère, un traitement court par methylprednisolone 0,5 à 1 mg/kg/jour en IV pendant 3 jours a été évalué. Le traitement par corticostéroïdes était associé à une réduction significative de la durée médiane d'hospitalisation (8j *vs* 5j, $p < 0.001$). L'analyse multivariée en régression logistique montrait une réduction des évènements composites du critère de jugement principal à J14 (réanimation ou intubation ou mort) : (ORa 0,41 [0,22 – 0,77]) [28].

Plusieurs études sont en cours en Chine, États-Unis et en France dont 4 études randomisées (ChiCTR2000029656; NCT04244591; NCT04273321 ; ChiCTR2000029386), une étude prospective non randomisé (ChiCTR2000030481) et une étude rétrospective (ChiCTR2000030812).

L'adjonction de corticoïdes au cours du traitement de la pneumonie aiguë communautaire a montré dans les deux essais cliniques randomisés les plus récents une diminution de la durée de séjour à l'hôpital de 1 à 1,5 jour sans avoir d'impact significatif en termes de mortalité ni d'effets indésirables graves exceptés les épisodes d'hyperglycémie [29, 30].

[5] C14 : Macrolides à 14 atomes de carbone

[6] C15 : Macrolides à 15 atomes de carbone

Les résultats préliminaires de l'étude RECOVERY [31], (essai randomisé, contrôlé, ouvert, adaptatif, comparant une gamme de traitements possibles *vs* les soins de support chez les patients hospitalisés pour Covid-19), de niveau de preuve élevé, a montré que l'utilisation de la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour, pour une durée maximale de 10 jours, permettait de réduire la mortalité à J28 (critère principal d'évaluation) d'un cinquième chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie oxygéno-requérante, sans ventilation mécanique invasive (23,3 % *vs* 26,2 %, RR 0,82 [IC à 95 % 0,72 à 0,94]).

1.6.1 Corticoïdes et aggravation

Les corticoïdes sont discutés à la phase inflammatoire de la maladie Covid-19, afin de réguler « l'orage cytokinique ». Ceci correspondrait cliniquement à une situation où les symptômes généraux persistent, les patients étant oxygéno-requérants avec un syndrome inflammatoire biologique.

Données sur le SDRA hors Covid-19 :

Une étude randomisée récente (139 patients dans le groupe dexaméthasone, 138 patients dans le groupe contrôle, avec un effectif d'inclusion de 88 % de l'objectif initial), pour des pathologies non liées au Covid-19, a suggéré un effet favorable des corticoïdes dans le SDRA [32]. Une dose de 20 milligrammes de dexaméthasone une fois par jour pendant 5 jours puis 10 milligrammes une fois par jour les 5 jours suivants permettaient de réduire significativement le nombre de jours passés sans ventilation mécanique (différence de 4,8 jours sur 4 semaines d'évaluation) et la mortalité (21 % vs 36 %) à 60 jours sans augmenter significativement la proportion d'effets indésirables. Toutefois, cette étude a été stoppée prématurément du fait d'un rythme d'inclusion insuffisant, présentant ainsi des biais méthodologiques.

Dans une méta-analyse de 2015 regroupant 12 essais et cumulant 1974 patients, la corticothérapie était associée à une réduction significative de la mortalité, du recours à l'intubation/ventilation mécanique et à l'apparition d'un SDRA [33].

Dans la grippe, la dernière méta-analyse regroupant 10 essais et cumulant 6548 patients montrait que les corticoïdes étaient associés à une surmortalité, une augmentation du séjour en réanimation et à une augmentation des infections secondaires [34]. La dernière revue COCHRANE confirmait cette surmortalité des corticoïdes dans la grippe même en essayant d'analyser plus finement les questions de timing et de doses de corticoïdes [35].

Données sur le SDRA lié aux coronavirus

Dans les pneumonies à Coronavirus analysées dans une méta-analyse récente regroupant 15 études cumulant 5 270 patients, les corticoïdes étaient associés à une surmortalité, une augmentation du séjour en réanimation et à une augmentation des infections secondaires [36]. Il faut noter que les patients traités par corticoïdes étaient plus sévères. Dans une étude rétrospective réalisée spécifiquement chez les patients infectés par le MERS coronavirus, les patients recevant les corticoïdes étaient aussi les plus sévères et la corticothérapie, après ajustement par modèle structurel marginal, était associée à une augmentation de la clairance du virus sans être significativement associée à une surmortalité [37].

Données sur le SDRA dans le Covid-19

Dans les pneumonies à SARS-CoV-2, il n'existe que des données rétrospectives. Dans une première série de 46 patients chinois, 26 d'entre eux avaient reçu une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/j de méthylprednisolone) qui était associée à une amélioration de la saturation en oxygène et un moindre recours à la ventilation mécanique [38]. Dans une cohorte rétrospective de 201 patients chinois, parmi les 84 patients ayant développé un SDRA, ceux ayant reçu une corticothérapie avaient un risque de décéder moins important alors qu'ils étaient initialement plus sévères sur le plan respiratoire [27].

Les recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » concernant la prise en charge des patients sévères infectés par Covid-19 avec SDRA intubés et ventilés suggèrent la possibilité d'administrer des corticostéroïdes systémiques avec un niveau de preuves faible (recommandation 42 dite « faible, avec un niveau de preuves de faible qualité ») [1].

Les recommandations de l'OMS sur les traitements adjuvants dans l'infection Covid-19 sont de ne pas administrer systématiquement des corticostéroïdes pour le traitement de la pneumonie virale en dehors des essais cliniques [39].

Chez les patients hospitalisés pour Covid-19 non oxygéno-requérants, l'IDSA se prononce contre l'utilisation des glucocorticoïdes (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve) [40].

1.6.2 Corticoïdes et fibrose

L'infection pulmonaire induite par le SARS-CoV-2 induit des lésions épithéliales et endothéliales responsables d'altérations pulmonaires majeures responsables d'un œdème inflammatoire, avec desquamation épithéliale plus ou moins étendue. La réparation de ces lésions passe par une phase d'organisation de l'exsudat, puis par une phase de résorption. En cas de réparation inefficace, une évolution vers la fibrose est possible. On ne sait pas si certains patients ayant une infection à SARS-CoV-2 développent une fibrose à distance de l'infection aigüe. On peut cependant en faire l'hypothèse en fonction des connaissances acquises lors des épidémies de SARS-CoV de 2003 et de MERS-CoV.

À la suite de l'épidémie de SARS de 2003, il a été rapporté que de nombreux patients survivants ont développé une fibrose pulmonaire résiduelle [41, 42]. Des changements à long terme ont également été décrits chez les patients survivant à l'infection par MERS-CoV avec des altérations de la fonction pulmonaire et des séquelles radiologiques, plus fréquemment observées et marquées chez les patients les plus sévères [43].

Dans l'ensemble, ces données suggèrent qu'une proportion importante de patients atteints du SARS et du MERS ont développé des séquelles pulmonaires fibrosantes, associées à une capacité d'exercice et une qualité de vie altérées.

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs ont été testés dans la fibrose pulmonaire idiopathique [44]. Le consensus actuel est en défaveur de ces traitements qui sont considérés délétères [45, 46]. En revanche, les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont utilisés de façon routinière dans le traitement des fibroses pulmonaires associées aux connectivites ou dans la pneumopathie d'hypersensibilité chronique. Il s'agit de maladies caractérisées par une inflammation pulmonaire chronique, qui joue probablement un rôle dans le développement de la fibrose. Le bien-fondé de ces traitements repose sur des avis d'expert, sauf dans la fibrose pulmonaire associée à la sclérodermie, dans laquelle un essai thérapeutique randomisé contre placebo a démontré l'effet bénéfique du cyclophosphamide administré par voie orale pendant 12 mois [47], tandis qu'un second essai montrait une efficacité similaire et une moindre toxicité pour le mycophénolate mofétil [48].

En revanche, les traitements anti-fibrosants ont démontré leur capacité à ralentir l'évolution de la fibrose au cours de pathologies diverses. Il s'agit du nintédanib dans la fibrose pulmonaire de la sclérodermie et dans les fibroses progressives non idiopathiques [49, 50], et de la pirfenidone dans les fibroses pulmonaires inclassables [51].

L'ensemble de ces données ne sont pas en faveur de l'administration systématique de corticoïdes chez les patients ayant des signes de fibrose pulmonaire sur les tomodensitométries thoraciques. L'indication de la corticothérapie est posée au terme d'une discussion multidisciplinaire comportant des experts en pathologie interstitielle pulmonaire après une démarche diagnostique systématique telle qu'elle est recommandée chez un patient suspect de fibrose pulmonaire idiopathique [46]. Il est notamment indispensable de s'assurer d'un éventuel diagnostic différentiel, l'infection révélant une maladie pré-existante méconnue, ou déclenchant une maladie autoimmune. La réalisation d'une endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire est indispensable.

Au cours de la même discussion multidisciplinaire, l'indication d'un traitement anti-fibrosant sera discutée, et l'inclusion dans un essai thérapeutique évaluant les anti-fibrosants pourra être proposée.

1.7 Soins de réanimation

a) Oxygénation/ventilation mécanique/indications de l'ECMO

L'utilisation d'une oxygénation par masque à haute concentration est souvent insuffisante pour traiter l'hypoxémie induite par la pneumonie. Du fait du risque d'aérosolisation virale à l'environnement et de contamination des soignants, le recours à l'oxygénation à très haut débit par voie nasale (HFNO), à la ventilation spontanée avec une pression expiratoire positive (CPAP) et de la ventilation non invasive est théoriquement contre-indiquée dans les pneumonies virales hautement contagieuses comme le SARS-CoV ou le MERS-CoV.

Cependant l'intubation trachéale précoce des patients et la ventilation mécanique avec pression expiratoire positive (PEP) est un tournant évolutif majeur de la maladie et est associée à une mortalité d'environ 50 %. L'effet néfaste de la ventilation mécanique invasive pourrait être consécutive à l'importance du volotrauma induit [52]

Sans démonstration formelle, cette constatation a conduit la plupart des réanimateurs à modifier leurs stratégies et à utiliser l'HFNO et la CPAP afin d'éviter le recours à la ventilation mécanique invasive. Il n'existe pas de preuves formelles du bénéfice de cette stratégie non-invasive. Il n'existe pas de données permettant de préférer l'oxygénation à haut débit au masque facial, l'HFNO ou la CPAP (essai randomisé PHRC-N COVIDICUS en cours NCT04344730).

Si la ventilation mécanique invasive est nécessaire, la stratégie de ventilation suit les recommandations usuelles [53]. Il faut cependant noter qu'en cas d'hypoxémie sévère, définie par un rapport PaO_2/FiO_2<150 mmHg, le recours au décubitus ventral (DV) améliore l'oxygénation chez la plupart des patients. Le bénéfice du DV sur le pronostic du SDRA chez des patients non-Covid-19 [54] suggère la nécessité de recourir à cette technique chez les patients Covid-19 bien qu'aucune étude ne prouve son bénéfice dans cette indication précise.

Le recours au monoxyde d'azote inhalé n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le SDRA mais, dans certains cas de pneumonie Covid-19, améliore le rapport PaO_2/FiO_2.

Le recours à l'ECMO veino-veineuse ou veino-artérielle fait l'objet d'une recommandation spécifique. Son bénéfice est possible dans les hypoxémies initiales très sévères. Le recours à l'ECMO en « rescue » après échec de plusieurs jours de ventilation mécanique invasive doit être discuté au cas par cas. Son bénéfice n'est pas prouvé en dehors des SDRA liés au Covid-19 et n'apparait pas comme évident sur

l'expérience récente. Le rapport coût-bénéfice étant discutable, la mise en route de l'ECMO doit systématiquement être discutée avec un groupe d'experts ad-hoc.

b) Gestion de thérapeutiques spécifiques : Pharmacocinétiques/interactions médicamenteuses

La gestion des thérapeutiques antivirales proposées est particulièrement délicate chez le patient de réanimation. Une prudence particulière doit être observée pour :

- Lopinavir/ritonavir : les comprimés ne peuvent pas être pilés et l'administration par sonde gastrique nécessite une solution buvable. Les concentrations circulantes de lopinavir/ritonavir obtenues grâce aux doses usuelles chez les patients dont la trachée est intubée en nutrition entérale et très inflammatoire peuvent être très élevées et la concentration résiduelle doit être monitorée. Il n'existe cependant pas de relation prouvée entre la toxicité du lopinavir/ritonavir et la concentration circulante. Le lopinavir/ritonavir est associé à de nombreuses interactions médicamenteuses avec des médicaments utilisés usuellement en réanimation (anti arythmiques, sédations, analgésiques, curares, corticoïdes) [55]. Des troubles de la conduction cardiaque, des altérations du bilan hépatique, des cas de pancréatite aigüe nécrosante, et de l'insuffisance rénale ont été observées lors de son utilisation compassionnelle chez les patients de réanimation. Des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer le rapport coût-efficacité de lopinavir/ritonavir chez les patients de réanimation. En l'absence d'études randomisées en réanimation, dans une série de cas, le lopinavir/ritonavir ne semblait pas efficace pour améliorer la clairance virale [56].
- Hydroxychloroquine : la toxicité cardiaque potentielle du produit doit entrainer une particulière vigilance à son utilisation en réanimation. La surveillance ECG est impérative. Il faut rappeler la contre-indication en cas d'allongement du QT ou de nécessité de traitement anti-arythmiques prolongeant le QT. L'utilisation n'est pas recommandée chez le malade de réanimation en dehors d'essais thérapeutiques.

c) Gestion des immunomodulateurs

Aucune étude robuste ne permet de prouver que le bénéfice apporté par les corticoïdes ou par les immunomodulateurs soit supérieur à leur risque d'utilisation. Des essais randomisés sont en cours pour les corticoïdes, les IL6RA, les IL1RA. Leur utilisation doit se faire dans le cadre de la recherche clinique dans l'attente des résultats des essais préliminaires. Une utilisation compassionnelle est à mettre en balance avec les risques de complications en particulier infectieuses, des dérégulations glycémiques et des neuropathies de réanimation et être réservée à des centres experts.

d) Gestion des anti-infectieux : particularités pharmacocinétiques

Les patients atteints de pneumonie-Covid-19 en réanimation sous ventilation mécanique invasive sont à risque d'acquisition d'infections nosocomiales en particulier bactérienne, fungique et virale.

En l'absence d'insuffisance rénale aigue, l'hyperfiltration glomérulaire est très fréquente et conduit à des sous-dosages en antimicrobiens fréquents.

Dans une deuxième phase, il n'y a pas de particularités spécifiques d'utilisation des anti-infectieux [57].

e) Gestion des anticoagulants :

Le risque thromboembolique est d'autant plus important que les patients sont graves et inflammatoires. L'utilisation d'une anticoagulation prophylactique (haut risque) ou

souvent curative est recommandée selon des critères bien définis par le GIHP [13] et d'autres sociétés internationales [12, 58].

f) Corticoïdes en réanimation

Pour les malades sans SDRA :

L'expérience tirée de l'utilisation des corticoïdes au cours des infections virales sévères, conduit à la déconseiller dans les formes sévères de grippe [34] et son utilisation chez les patients infectés par le MERS-CoV est associée à une surmortalité [59]. Les recommandations de la Surviving sepsis campaign préconisent de ne pas administrer de corticoïdes pour une forme grave de Covid-19 sans SDRA [1]. L'étude Recovery [31] montre, chez les patients avec Covid-19 oxygéno-requérants, un bénéfice sur la mortalité à J28 de l'utilisation de la DXM (6mg/j pour une durée maximale de 10 jours).

Pour les malades présentant un SDRA :

Une étude rétrospective suggère que l'utilisation de la corticothérapie systémique chez les patients présentant un SDRA secondaire à une infection à SARS-CoV-2 pourrait être bénéfique car associée à une meilleure survie [27] mais il faut souligner qu'il s'agit d'une association dans un sous-groupe d'une cohorte. La Surviving Sepsis Campaign suggère l'utilisation des corticoïdes chez les malades présentant un SDRA (recommandation de faible grade, faible niveau de preuve).

Chez les patients avec un état clinique compatible avec un diagnostic de SDRA, de l'étude Recovery [31], il existe un bénéfice de l'utilisation de la dexaméthasone à 6mg/j pendant une durée maximale de 10 jours sur la mortalité à J 28 (réduction de 1/3). Cependant le bénéfice ainsi que les conséquences de l'utilisation de cette molécule à long terme demeurent inconnus.

1.8 Traitement palliatif

Dans la mesure où il n'y a pas aujourd'hui de traitement spécifique ayant démontré une franche efficacité sur le SARS-CoV-2, la place des traitements de support à visée "symptomatique" et des soins de confort mérite d'être soulignée et renforcée, dans une stratégie globale d'accompagnement et de soins adaptés, notamment pour les patients atteints d'une forme grave, en phase avancée de la maladie[7]. Cette stratégie doit être conduite dans le respect des principes éthiques définis dans le cadre législatif (1999-2016).

Cette approche, souvent jugée complémentaire, devient, dans ce contexte, essentielle et prioritaire. Son objectif est centré sur, et privilégie, autant que possible, la volonté et les souhaits du patient (exprimés, notamment, si elles sont disponibles, dans des directives anticipées ou sinon sur les informations fournies la personne de confiance) dans une relation de confiance, supposant *a fortiori* à ce stade, le strict respect du secret médical.

Elle repose sur une évaluation attentive de tous les symptômes ressentis par le malade sans préjugés. Elle supplée, éventuellement, par les mesures appropriées, oxygénothérapie, réanimation, aux défaillances viscérales présentes. Elle doit toujours viser à assurer le soulagement des gênes et inconforts ressentis par la personne malade, par tous moyens disponibles. Ceux-ci peuvent être, certes, médicamenteux, antitussifs, antalgiques, anxiolytiques, sédatifs…

Ils peuvent aussi, et surtout, être non médicamenteux, reposant sur la présence attentionnée auprès et l'écoute bienveillante, de la personne malade. Avec l'équipe soignante en charge

[7] https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/procedures/rpmo-ethique-rea-covid-19-vf-24-corr26-mar20-2.pdf

du patient, ils font appel à des professionnels de santé appropriés, kinésithérapeute, psychologue et autres personnes en charge de l'accompagnement, dont la famille et/ou des bénévoles compétents dans ce domaine. Il s'agit d'une démarche collective organisée d'accompagnement qui doit être régulièrement réévaluée autant que nécessaire, avec le respect des règles d'hygiène.

Des soins de fin de vie attentifs empreints de compassion sont indispensables, aussi bien à l'hôpital, en Ehpad qu'à domicile assurés par l'équipe de soin en charge du malade soutenue et aidée par une équipe mobile de soins palliatifs, parfois en format réduit, en étroite coopération. A cette étape, la présence d'un proche du patient doit être rendue possible, sous réserve du strict respect des mesures de protection.

Dans tous les cas, le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie de soins.

Cette démarche comporte la possibilité d'usage compassionnel de produits de santé encore en cours d'évaluation dans des essais cliniques, si la présomption d'efficacité et de tolérance le justifie, en particulier pour les patients graves auxquels il pourrait apporter une amélioration de leur état. Une bonne traçabilité et un suivi standardisé et rigoureux en vue d'analyse ultérieure sont, en ce cas, requis.

Dans les situations difficiles, le recours à une cellule d'aide à la décision pluriprofessionnelle et pluridisciplinaire, en vue d'une stratégie collégiale est indispensable pour conforter les équipes dans les décisions prises. Elle pourrait inclure des membres de l'équipe soignante et des personnes ayant une compétence adaptée à la situation (dont gériatre, réanimateur, médecin traitant, équipe de soins palliatifs, psychologue, médecin coordonnateur d'EHPAD, médecin d'HAD, infirmier…) et permettant d'y apporter le recul nécessaire.

Dans tous les cas, cette démarche suppose l'élaboration d'un projet thérapeutique, consultable à tout instant dans le dossier du patient, et son ajustement, aussi souvent que nécessaire, à l'évolution de la situation du patient dans le cadre d'un suivi attentif.

2 Traitement spécifique

2.1 Les cibles du traitement

2.1.1 Le virus

Cibler le virus en termes thérapeutiques semble effectivement évident. La maladie étant provoquée par un virus, il est logique de penser que de réduire la réplication virale puisse améliorer le pronostic des patients. D'ailleurs, le niveau de gravité de la maladie semble être corrélé au niveau d'excrétion virale. Ainsi, il a été retrouvé des charges virales plus hautes chez des patients présentant des formes sévères de la maladie que chez des patients à forme modérée, la vitesse de décroissance de cette charge virale étant plus faible chez les personnes à formes graves [60, 61].

Initier le traitement le plus tôt possible semble important, car les aggravations secondaires sur le plan respiratoire sont plus liées à la réponse inflammatoire de l'hôte qu'à l'agression virale elle-même » (cf. chapitre 2 sur la physiopathologie). Pour autant, si un traitement antiviral était efficace, il semblerait opportun de le prescrire dans le cadre de détresses respiratoires, ces formes graves étant associées une excrétion virale plus prolongée.

Les évaluations de thérapeutiques orientées vers le SARS-CoV et le MERS-CoV sont aidantes mais n'apportent malheureusement pas de réponse définitive. Aucun traitement n'a pu faire la preuve de son efficacité lors de l'épidémie de SARS-CoV [62]. Pour le MERS-CoV, un essai thérapeutique évaluant l'intérêt du lopinavir/ritonavir associé à l'interféron 1béta est en cours, mais ses résultats seront tardifs. Seuls les données d'essais sur le primate non humain concernant cette association [63] ou le remdésivir [64] sont connues et semblent prometteuses. Ces médicaments, et plusieurs autres ont montré un potentiel intérêt contre le SARS-CoV-2 et des essais thérapeutiques sont en cours. Cela sera détaillé dans le chapitre suivant.

L'une des questions est de savoir à qui doit être destiné un éventuel traitement spécifique. Le Covid-19 se manifeste effectivement dans la très grande majorité des cas (80 à 85 %) par une maladie bénigne, d'évolution spontanément favorable [65]. Se pose donc légitimement la question de savoir s'il faudrait traiter tout le monde si un traitement antiviral efficace devait être identifié ou seulement les patients à risque de développer une forme sévère. En tout état de cause, l'évaluation du rapport risque-bénéfice d'une telle molécule devrait être réalisée de façon précis et seuls des essais randomisés bien conduits permettraient de répondre à cette question.

2.1.2 L'inflammation

L'aggravation respiratoire classiquement observée lors de la deuxième semaine d'évolution de la maladie est probablement en grande partie plus liée à la réponse inflammatoire très intense secondaire à l'agression virale plus qu'au virus lui-même [66]. Il existe donc un rationnel très solide à tenter de moduler cette réponse afin de limiter les dommages induits au niveau pulmonaire.

Là-encore, l'équilibre entre efficacité et tolérance n'est pas simple à trouver, car toute intervention visant à réguler voire diminuer la réponse immunitaire exposera les patients à un risque accru d'infection nosocomiale. De même, le choix des patients auxquels il faudrait proposer de tels traitements n'est pas simple : faut-il réserver ces éventuelles thérapeutiques aux patients présentant les formes les plus graves (en réanimation) ou au contraire, les proposer à des patients oxygénorequérants pour éviter l'évolution vers une forme plus grave et le passage en réanimation voire le recours à la ventilation mécanique ?

Plusieurs molécules présentent une activité les rendant intéressantes dans le contexte du Covid-19. Elles seront détaillées dans le chapitre suivant. Parmi celles-ci, seuls les

corticoïdes ont été utilisés sur le SARS-CoV et le MERS-CoV sans malheureusement qu'aucune étude randomisée comparative de grande échelle n'ait pu être conduite. Aucune conclusion n'est possible concernant le SARS-CoV [62]. Pour le MERS-CoV, une étude rétrospective comparative n'a pas montré de bénéfice en termes de mortalité à l'usage des corticoïdes qui étaient associés à une clairance virale plus tardive [37]. Là aussi, il est nécessaire que des études randomisées comparatives soient conduites pour orienter les choix thérapeutiques.

2.1.3 Autres

Outre les antibiotiques en cas de suspicion de co-infection bactérienne (cf. chapitre 1.4) et les soins de support pouvant aller jusqu'aux soins de réanimations, d'autres thérapeutiques peuvent être envisagées pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19.

La question des anticoagulants, préventive voire curative, se pose fréquemment [66]. Ainsi, une étude néerlandaise s'intéressant à 184 patients de réanimation hospitalisés dans trois centres différents retrouve une thrombose veineuse profonde dans 27 % des cas, une embolie pulmonaire dans 14 % des cas et un événement artériel chez 3,7 % des patients alors même que tous les patients recevaient dès leur entrée en réanimation une anticoagulation prophylactique [67]. Une étude italienne a analysé l'évolution de 388 patients, dont 16 % en réanimation. Sur ces patients, 21 % ont présenté un événement veineux thromboembolique et 3,6 % un événement artériel (accident vasculaire cérébral ou ischémie aiguë de membre) [68]. La question de la prescription d'une anticoagulation dans le contexte du Covid-19 se pose donc et des recommandations concernant cette prescription seront faites dans le chapitre 1.3 de la 2ème partie de ce rapport.

Enfin, pour pénétrer sa cellule cible, le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA 2) comme récepteur. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) ont été suspectés de favoriser une surexpression de l'ECA 2 à la surface des cellules épithéliales respiratoires ce qui pourraient augmenter la susceptibilité au virus. A l'inverse, leur utilisation pourrait inhiber les effets proinflammatoires de la stimulation de l'ECA 2, effets proinflammatoires délétères dans le cas précis du Covid-19. Ainsi, l'impact des IEC et des ARA 2, largement utilisés dans la population générale, sur la susceptibilité et la gravité de la maladie n'était claire. Trois très larges études populationnelles, italienne [69] et américaine [70] et internationale [71], s'intéressant spécifiquement à cette question, viennent de répondre à cette question. A elles 3, elles ont inclus plus de 21 000 patients Covid-19. Elles sont concordantes et aucune d'entre elles n'a montré que l'utilisation de ces molécules était corrélée à un risque accru de Covid-19 ou à des formes sévères. Ces molécules ne doivent donc pas être interrompues chez les patients chez lesquels elles sont indiquées en cas de Covid-19.

Il est toutefois important de souligner qu'il n'a pas été démontré que ces médicaments avaient un effet bénéfique et ne doivent donc pas être prescrites dans le but d'améliorer le pronostic du Covid-19.

2.2 Etat descriptif des médicaments

2.2.1 Antiviraux

a) Remdésivir

Le remdésivir est un antiviral évalué selon une administration par voie parentérale (IV). C'est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine. C'est un médicament préalablement développé dans la maladie à virus Ebola. Cet antiviral a été identifié en janvier 2020 par l'OMS comme une option à évaluer dans le développement clinique de la maladie Covid-19. Le remdésivir est un inhibiteur de l'ARN polymérase. Son utilisation à titre compassionnel au niveau international (incluant la France) a débuté sur la base d'un rationnel pharmacodynamique [par extrapolation sur une activité sur MERS-CoV et SARS-CoV, puis sur la base de données spécifiques sur le SARS-CoV-2 (Wang et al Cell Research February 2020) [72]. Le remdésivir fait l'objet de plusieurs études cliniques non promues par l'industriel qui toutes évaluent le même schéma posologique de 200/100 mg pour une durée 10 jours et deux études industrielles évaluant également une durée plus courte de 5 jours (sauf pour les patients avec ventilation mécanique qui sont traités 10 jours).

L'évaluation clinique du remdésivir dans le contexte du COVID-19 a fait l'objet de plusieurs publications [73, 74, 75]. Parmi les études publiées, la plus large étude est l'étude ACTT1 promue par le NIAID [75] qui a été à la base de **l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle** émise le 3 juillet 2020 par la Commission européenne chez les patients atteints d'une maladie Covid-19 et oxygéno-requérants [76].

Pour permettre la continuité de l'accès au remdésivir sur la base d'une collégialité au plan hospitalier une **autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** de cohorte a été délivrée le 2 juillet chez ces patients [77].

A ce jour on dispose de 4 publications sur les données cliniques qui ne peuvent constituer une démonstration clinique de l'efficacité du remdésivir permettant de proposer une recommandation de son utilisation par le HCSP.

En effet, la première rapporte des données observationnelles de l'utilisation compassionnelle du remdésivir, ininterprétables, car non comparatives et avec une prise en charge « standard of care » pouvant être variable entre les pays investigateurs [73] ; une deuxième publication rapporte les données de l'essai chinois multicentrique randomisé 2 : 1 contre placebo mené chez 237 patients avec Covid-19 forme sévère. Le remdésivir n'a pas été associé à une amélioration clinique statistiquement significative à J14 et à J28. Cette étude a été interrompue en raison de l'évolution de la situation épidémique avec en conséquence une puissance abaissée de 80 à 58 % et les anomalies mineures sur les conditions de randomisation et la mesure du critère principal affectent la validité de ces résultats [78].

L'essai international randomisé 1 : 1, ouvert, de Goldman et al. [74] a comparé, l'efficacité et la sécurité du remdésivir chez 402 patients, atteints de forme grave de Covid-19. Les analyses ajustées sur les déséquilibres du score de gravité initial suggèrent que le score de gravité est amélioré de 2 points chez 64 % des patients du groupe traitement 5 jours *vs* 54 % des patients du groupe traitement 10 jours sans différence significative ; Odds-ratio=0,75 [0,51-1,12]. Cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du remdésivir, d'une part car il n'y a pas de groupe témoin sans traitement et d'autre part, car la comparaison souffre d'une accumulation d'anomalies majeures.

La quatrième publication, essai randomisé de Beigel et al., rapporte l'effet du remdésivir comparativement à un placebo [75] chez 1063 patients adultes hospitalisés avec Covid-19 et infection respiratoire basse. Cet essai, analysé avant la fin du suivi, comportant des faiblesses, dont les résultats, portés essentiellement pas la partie US, suggère une

réduction du délai de récupération clinique à J15, 4 jours plus court dans un des sous-groupes de patients traités par remdésivir. **La réduction du délai d'amélioration clinique (réduction de la durée d'hospitalisation) chez les personnes traitées plus tôt nécessite une confirmation par l'analyse finale de cet essai et par des études sur de larges effectifs. Aucune donnée virologique n'est disponible dans cet essai.**

b) Lopinavir/ritonavir

L'association fixe lopinavir/ritonavir (spécialités disponibles avec différentes présentations orales, dont une solution buvable) est validée depuis plus de 20 ans dans le cadre de multi-thérapies antirétrovirales dans le traitement de l'infection à VIH-1, chez l'adulte et plus récemment chez le jeune enfant (à partir de 14 jours).

Des données in vitro et in vivo ainsi que des données cliniques chez l'Homme dans le cadre d'infections à coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV ont montré que l'association lopinavir/ritonavir avait une activité contre ces virus. Sur cette base l'OMS a recommandé en janvier 2020 son évaluation dans la maladie Covid-19. Des données non publiées in vitro sur le SARS-CoV-2 ont montré une activité bien moindre que celle sur le VIH1. Cette association fixe fait l'objet d'une évaluation clinique dans le Covid-19 a la même dose que dans l'infection à VIH, soit 400/100 mg par jour. Cette association fixe faisait notamment l'objet d'une évaluation dans deux essais multi-bras, l'essai Solidarity promu par l'OMS et l'essai Solidarity fille, l'essai Discovery promu par l'Inserm ainsi que l'essai Recovery en Angleterre. Dans ces essais les bras lopinavir/ritonavir seul ou en association à l'interféron bêta ont été interrompus en raison d'inefficacité.

Les résultats d'un essai mené en Chine sans insu randomisé 1:1 par blocs de 4, stratifié sur le type de ventilation à l'entrée, ouvert, comparant lopinavir/ritonavir à la dose de 400 mg/100 mg 2 fois par jour pendant 14 jours *vs* le traitement standard chez 199 patients ont fait l'objet d'une publication [79]. Cette étude ne permet pas de démontrer l'efficacité de lopinavir/ritonavir chez les patients traités au stade d'atteinte respiratoire grave de Covid-19. Cependant, dans son avis du 23 mars 2020 [80], le HCSP a souligné qu'en raison de l'hétérogénéité des cas évalués (tant en termes de gravité qu'en termes de durée d'évolution de la maladie au moment de l'inclusion dans l'étude), du critère de jugement choisi et de la faible puissance de l'étude, il n'est pas exclu que l'association lopinavir/ritonavir puisse avoir une efficacité si le traitement est entrepris tôt dans l'évolution de la maladie. En effet, dans une analyse post-hoc, non ajustée pour le nombre d'hypothèses testées, la guérison clinique était obtenue plus rapidement (16 jours vs. 17 jours) et la mortalité était plus faible (19,0 % vs. 27,1 %) dans le sous-groupe des patients ayant été traités moins de 12 jours après le début des symptômes. Les résultats sont compatibles avec l'absence d'effet.

L'essai randomisé de Li et al. [81] a été mené en aveugle pour les 49 patients éligibles mais pas pour les recruteurs. Les traitements par lopinavir/ritonavir ou par umifénovir ne montrent pas d'efficacité sur le délai de négativation de la PCR-SARS-CoV-2 dans les échantillons respiratoires, ni améliorer les symptômes cliniques de Covid-19, ni améliorer les lésions pulmonaires tomodensitométriques. Mais l'étude manque de puissance (arrêt de l'épidémie) et le protocole n'a pas été respecté. Des effets indésirables mineurs ont été notés avec l'association lopinavir/ritonavir.

L'étude observationnelle prospective monocentrique hospitalière de Yan et al. [82] est compatible avec une diminution de la durée de portage viral chez les patients hospitalisés traités par l'association lopinavir/ritonavir. L'âge (OR 1,03, IC 95 % 1,00-1,05, p=0,03) et l'absence de traitement par lopinavir/ritonavir (OR 2,42, 95 % IC 1,10-5,36, p=0,029) étaient des facteurs associés indépendants à une durée prolongée de détection du virus SARS-CoV-2 sur les prélèvements respiratoires. Mais ces résultats sont limités par l'absence d'ajustement avec un score de propension et la durée limitée du suivi.

Au total, plusieurs essais ont été interrompus en raison de l'inefficacité de l'association lopinavir/ritonavir sur le Covid-19 et aucune des études menées à terme, essais ou étude observationnelle n'ont montré d'efficacité

c) Oseltamivir

L'oseltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase utilisé par voie orale dans le traitement de la grippe. Il a été utilisé de façon empirique dans le traitement du MERS, sans argument convaincant en faveur d'une efficacité clinique [83]. Il semble avoir été assez largement utilisé dans le Covid-19 pendant la période épidémique en Chine [84] sans argument convaincant en faveur d'une activité antivirale in vitro sur SARS-CoV-2. Il n'existe pas d'étude publiée de haut niveau de preuve ayant évalué l'efficacité de ce produit dans le Covid-19.

d) Umifénovir

L'umifénovir (Arbidol®) n'est pas commercialisé en France. Cet antiviral est utilisé par voie orale dans le traitement de la grippe en Chine et en Russie. Il a été repositionné comme médicament potentiel dans le Covid-19 pendant la période épidémique en Chine, sans argument convaincant en faveur d'une activité antivirale in vitro sur SARS-CoV-2. Il n'existe pas d'étude publiée de haut niveau de preuve ayant évalué l'efficacité de ce produit dans le Covid-19. Des études observationnelles rétrospectives sur des petits nombres de patients n'apportent pas d'argument en faveur de son efficacité [85 86].

L'essai de Li et al. (décrit dans le paragraphe b) ci-dessus) [81] n'a pas montré d'efficacité.

A l'inverse, l'étude observationnelle rétrospective de Deng et al [85] sur un très petit effectif doit être confirmée par un essai randomisé.

e) Favipiravir

Le favipiravir est un antiviral par voie orale bénéficiant depuis 2014 d'une AMM au Japon dans le traitement de la grippe à la dose de 1600 mg BID à J1, puis 600 mg BID. Il a fait l'objet d'un développement clinique dans la maladie à virus Ebola (MVE) (essai JIKI) à la dose de 2400 mg TID à J1, puis 1200 mg BID. Des données d'activité pharmacodynamiques sur cellules VeroE6 sont disponibles sur le SARS-CoV-2 avec une activité similaire à celle testée sur le virus Ebola. Il agit sur le virus SARS-CoV-2 par inhibition de l'ARN polymérase.

Dans la publication [72], l'activité in vitro du favipiravir a été évaluée sur cellules Vero E6 (EC50 = 61,88 µM, CC50 > 400 µM, SI > 6.46), cette activité étant proche de celle obtenue avec le virus Ebola (EC50 à 67 µM). De plus, dans l'étude de Choy et al [87] le favipiravir n'a pas montré d'activité inhibitrice in vitro sur cellules Vero E6 infectées à des concentrations en dessous de 100 µM.

Plusieurs essais cliniques sont en cours afin d'évaluer le favipiravir dans la maladie Covid-19. Différents schémas posologiques sont testés incluant celui utilisé dans la grippe et d'autres schémas avec des doses supérieures plus proches de celles évaluées dans la MVE. Des études ont fait l'objet de publications sans apporter de démonstration valide. L'étude de Chen et al. [88] sur environ 240 patients *vs* umifénovir) présentait des limites méthodologiques.

2.2.2 Immunothérapie

a) Plasma de convalescents

Dans son avis du 27 avril 2020 [89], le HCSP recommandait de privilégier, chaque fois que possible, l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents dans le cadre des essais thérapeutiques menés en France et d'autoriser l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents en dehors d'un essai thérapeutique lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France. L'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents hors essai clinique doit se faire dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) fixé par décision publiée sur le site de l'ANSM.

Il n'y a pas lieu de modifier ces recommandations, notamment en considérant les éléments suivants :

- L'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents a été évaluée récemment dans deux essais de haut niveau de preuve (essai randomisé en double aveugle contre placebo) dans d'autres situations de maladies infectieuses émergentes graves pour lesquelles on ne dispose pas d'agents anti-infectieux efficaces (maladie virus Ebola et grippe grave). La démonstration de l'efficacité du plasma de convalescents n'a pu être apportée dans aucun de ces 2 essais [90, 91].

  Dans le Covid-19, un premier essai multicentrique, en ouvert, de [92], randomisé 1:1, informatisé, stratifié sur gravité et bloc de 4, a évalué l'efficacité et la sécurité du plasma de convalescent, ajouté aux soins courants, comparativement aux soins courants seuls, chez 103 patients Covid-19 graves ou avec défaillances majeures (mais espérance de vie supérieure à 24 h), dont 52 plasma et 51 soins courants. Les résultats de cette étude, de niveau de preuve intermédiaire, ne sont pas en faveur d'un effet du plasma. L'analyse en sous-groupe montre un impact chez les patients graves (HR : 2,15 (1,07 à 4,32)) qui n'est pas retrouvé en cas de menace vitale (HR : 0,88 (0,30 à 2,63)). L'interprétation doit rester prudente du fait du manque de puissance (arrêt prématuré de l'étude).

- Il est maintenant bien établi que le Covid-19 est associée à une majoration significative du risque de complications thromboemboliques [93-95]. Il n'est pas exclu que l'activité procoagulante du plasma frais congelé puisse contribuer à majorer ce risque.

b) Immunoglobulines polyvalentes

Une étude a évalué l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes à forte dose (0,3–0,5 mg/kg/jour pendant 5 jours) chez 3 patients jeunes (34, 35 et 56 ans), atteints de formes graves de Covid-19, s'aggravant après plusieurs jours de prise en charge hospitalière [96]. Une amélioration clinique a été observée chez les 3 patients dès la fin de la période d'administration des immunoglobulines. Il est difficile de tirer des conclusions pour la pratique clinique sur la base de cette série de cas de petite taille (exclue de l'analyse bibliographique).

Dans une analyse rétrospective portant sur 58 patients ayant reçu des doses faibles d'immunoglobulines intraveineuses (20 g par jour) en raison d'une lymphopénie (< 0,5 G/L), les auteurs ont observé une réduction de la mortalité à 28 jours chez les patients ayant reçu la première administration d'immunoglobulines intraveineuses dans les 48 heures de leur admission à l'hôpital [97]. Il s'agit d'une lettre à la rédaction dont il est impossible de tirer des conclusions pour la pratique clinique (exclue de l'analyse bibliographique).

c) Immunomodulateurs

- Anti IL-6

  - Tocilizumab

    Les formes les plus sévères d'infection sont accompagnées d'une « tempête cytokinique » avec en particulier des concentrations sériques élevées d'interleukine 6 [98]. Le tocilizumab est indiqué dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T et pourrait dans ce contexte présenter une alternative thérapeutique intéressante aux antiviraux classiques. L'étude parisienne CORIMUNO-19 (EudraCT 2020-001246-18), randomisée, contrôlée, avec un effectif prédit de 1 000 patients, intègre plusieurs molécules anti-IL6 dont le tocilizumab (Corimuno). Aucun résultat n'a fait l'objet de publication.

    La première étude comparative observationnelle de Campochiaro et al. au design peu adapté sur un effectif limité de patients atteint de Covid-19 [99] a étudié l'effet du tocilizumab ajouté ou non au traitement standard sur la mortalité ou l'amélioration clinique, sans permettre aucune conclusion.

  - Sarilumab

    Absence de donnée disponible.

- Anti IL-1

  - Anakinra

    Dans le contexte pro-inflammatoire lié au Covid-19 dans sa forme sévère, un traitement par anti-IL1 (Anakinra) a été envisagé comme option thérapeutique [98]. Un essai clinique de phase 3 randomisé contrôlé, réalisé dans le sepsis compliqué de syndrome d'activation macrophagique, a montré une amélioration significative de la survie dans le sous-groupe des patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée avec dysfonction hépatique ayant reçu Anakinra (faible effectif de 43 patients) [100].

    Une cohorte rétrospective unicentrique [101] a comparé l'efficacité clinique de l'anakinra à faible ou forte dose chez 29 patients hospitalisés pour Covid-19 modérés à graves, avec SDRA et hyper-inflammation à une cohorte historique de patients recevant uniquement les soins courants faisant appel à l'hydroxychloroquine, lopinavir /ritonavir et azithromycine ou céfixime. Cette étude, de faible niveau de preuve, montre l'impact du traitement par anakinra à forte dose sur le taux de protéine C et sur la survie à 21 jours, mais ne montre pas d'effet sur le sevrage en oxygène. Mais le faible nombre de patients inclus, la comparaison avec une cohorte historique, traités par les soins courants et l'analyse descriptive, non ajustée, limitent la portée de ces résultats. A partir de cette première étude publiée, il est impossible de conclure à une quelconque efficacité. L'anakinra a été bien toléré, mais le traitement a été arrêté chez 24 % des patients,

    Dans une autre étude unicentrique [102] l'efficacité de l'anakinra a été évaluée dans une cohorte prospective de 52 patients hospitalisés pour une forme sévère de Covid-19 et comparée à une cohorte historique rétrospective de 44 patients ayant reçu des soins courants (hydroxychloroquine, azithromycine, et ceftriaxone ou amoxicilline et pour certains patients, un bolus de méthylprednisolone). L'évolution (critère composite combinant la nécessité d'une ventilation mécanique ou le décès) était meilleure chez les patients ayant reçu anakinra. Les effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients traités par anakinra. Cette étude comparative non randomisée, de niveau de preuve faible, suggère l'intérêt du traitement par

anakinra chez des patients atteints de Covid-19 grave avec atteinte pulmonaire bilatérale et syndrome inflammatoire.

A partir des études réalisées pour évaluer l'efficacité de l'anakinra, aucune étude ne permet à l'heure actuelle de montrer l'intérêt de son utilisation dans le Covid-19.

- Interféron (et ribavirine)

La triple association interféron bêta-1b, lopinavir/ritonavir, ribavirine dans l'essai de phase II, multicentrique, ouvert, prospectif, randomisé de Hung et al. [103] a montré des résultats en intention de traiter significativement meilleurs dans le groupe traité par ribavirine et interféron (en plus de lopinavir/ritonavir), comparé à lopinavir/ritonavir seul, en particulier le délai médian de négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 par rapport au début de l'étude, plus court dans le groupe traitement, mais également l'amélioration clinique et biologique. Les patients inclus étaient malades depuis 14 jours au maximum et avaient au moins une forme modérée (score 2 de NEWS). Cette étude en ouvert et en l'absence de comparaison avec un placebo a nécessité des analyses complexes, bien menées en raison de l'administration pendant des durées différentes de l'interféron.

L'essai randomisé monocentrique, 1/1/1, par blocs de 9, centralisée, en ouvert de Chen et al. [104] a comparé 3 groupes de patients traités par (i) ribavirine et interféron alpha inhalé (33 patients) ; (ii) lopinavir/ritonavir et IFN alpha inhalé (36 patients) ; (iii) triple association (32 patients), chez 101 patients, avec Covid-19 de gravité mineure à modérée, suivis 4 semaines. Cette étude n'a pas montré de différence entre les groupes, que ce soit sur le délai de négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 entre les 3 groupes ou sur l'évolution clinique. L'absence de groupe témoin, le groupe ribavirine étant la référence, les imprécisions de la méthode (pas d'hypothèse spécifiée ni de placebo) diminuent la validité de ces résultats. Cinq patients avec aggravation clinique ont été retirés de l'étude ; 20 changements de traitement ont été réalisés du fait d'événements indésirables. Les diarrhées et vomissements étaient significativement plus fréquents dans le groupe triple traitement. Aucun décès n'a été noté.

Au total, ces 2 études ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'IFN alpha ou beta dans les formes mineures à modérées.

Il n'existe, en outre, aucune donnée dans la littérature relative à son utilisation en réanimation.

- Corticoïdes

Dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée, non liée au Covid-19, menée en Espagne de 2013 à 2018 par Villar J et al [32], 277 patients hospitalisés en réanimation pour SDRA, dont 139 traités par dexaméthasone et 138 dans le groupe témoin (soins intensifs seuls) ont été comparés. Les résultats de l'analyse en intention de traiter montrent un effet favorable de la dexaméthasone en termes de survie et de réduction de la durée de ventilation en jours, plus important qu'attendu par les auteurs (par rapport à une méta-analyse d'études antérieures) mais limités aux sujets sans comorbidité initiale.

La cohorte observationnelle rétrospective chinoise multicentrique de Wu et al. [105] a évalué l'effet des corticoïdes chez 531 patients parmi 1 763 patients atteints de formes graves et critiques de Covid-19. Cette étude de cohorte rétrospective de

niveau de preuve faible suggère une surmortalité sous corticoïdes, mais avec des limites méthodologiques importantes.

La cohorte rétrospective unicentrique de Fernandez Cruz et al., de faible niveau de preuve [106], a évalué si les corticoïdes, peuvent améliorer la mortalité hospitalière des 463 patients avec pneumonie Covid-19 comparativement à ceux sans corticoïdes. L'impact des corticoïdes sur la mortalité doit être confirmé par des essais randomisés. Le jour du début du traitement, à distance des premiers symptômes, ici en moyenne à 10,8 jours et la dose appropriée doivent également être étudiés.

L'essai ouvert, contrôlé, randomisé 2.1, informatisé, non stratifié, de Horby et al (Recovery). [31] a proposé une gamme de traitements possibles avec les soins habituels afin de comparer la mortalité de 2 104 patients ayant reçu de la dexaméthasone à 4 321 patients avec soins courants. Dans cet essai pragmatique, de fort niveau de preuve chez les patients hospitalisés avec Covid-19, la dexaméthasone a réduit la mortalité à 28 jours chez ceux qui recevaient une ventilation mécanique invasive (29,3 % *vs* 41,4 %) ou de l'oxygène (23,3% *vs* 26,2 %) au moment de la randomisation, mais pas chez les patients ne recevant pas d'assistance respiratoire (17,8 % *vs* 14,0 %).

Chez les sujets les plus âgés, de plus de 80 ans, 40,1 % des patients ayant reçu de la dexaméthasone sont décédés, *vs* 42,9 % des patients avec soins courants (RR non significatif = 0,89 [0,75-1,05]).

Pour information, il existe des différences de potentiel de diagnostic et de prise en charge selon les pays ainsi que des périodes. La mortalité hospitalière dans cette population anglaise est élevée mais reste proche des données françaises du dernier point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France du 9 juillet 2020 (30,0 % chez les plus de 75 ans et 17,5 % chez les 65-74 ans).

L'impact des corticoïdes doit être confirmé par des essais randomisés. La période d'initiation du traitement, à distance des premiers symptômes, et la dose appropriée doivent être étudiées afin de préciser l'intérêt et les risque des corticoïdes dans le Covid-19.

2.2.3 Autres médicaments dits « en repositionnement »

a) Chloroquine et hydroxychloroquine (associées ou non à l'azithromycine)

L'activité antivirale in vitro et in vivo sur modèle animal murin de cette molécule antipaludique (et son dérivé hydroxylé) a été montrée pour divers virus incluant le coronavirus OC43 [107], l'entérovirus EV-A71 [108], Zika virus [109] et le virus de la grippe A/H5N1 [110]. Aucune amélioration clinique n'a cependant pu être mise en évidence au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés dans la prévention de la grippe [111], du traitement de la dengue [112] ou du chikungunya [113].

Plus de 40 essais cliniques ont été menés, ou sont en cours dans le cadre du Covid-19, ou ont été interrompus, pour cette molécule dont l'action augmente le pH endolysosomal nécessaire au processus de fusion virale, de modifications post-traductionnelles des glycoprotéines de l'enveloppe et exerce un effet immunomodulateur [72, 114]. Les effets indésirables sont bien connus (rétinopathies maculaires, cardiaques) [115].

Alors que les inclusions de ces essais cliniques ont été initiées dès le 03/02/2020, on observe l'annulation de 7 essais cliniques (ChiCTR2000030417, ChiCTR2000030031, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760) et peu de résultats sont actuellement disponibles.

Le profil des effets indésirables et la modélisation pharmacocinétique plaident pour l'utilisation préférentielle de l'hydroxychloroquine (HCQ) *vs* la chloroquine [116, 117].

Parmi toutes les études publiées, la plupart sont exclues de l'analyse bibliographique en raison de leur défaut majeur de méthodologie (voir liste des publications exclues). Sont retenus pour cette synthèse, 6 études observationnelles (dont 6 de niveau de preuve faible et une de niveau intermédiaire) et 4 essais randomisés de niveau de preuve faible.

L'étude multicentrique observationnelle rétrospective de Arshad et al. [118] a évalué l'effet de la prise d'HCQ seule ou avec azithromycine comparée à l'absence de traitement (HCQ ou AZI), sur la mortalité hospitalière chez 2 541 patients. Avec un ajustement qui semble incomplet au regard de l'exclusion des sujets avec risque vasculaire pour les traitements par hydroxychloroquine, la diminution du risque de mortalité à 28 jours décrite dans cette publication, de niveau de preuve faible, est à interpréter avec précaution car on ne sait rien de la charge virale, de l'évolution de la gravité. De plus la durée de séjour est assez courte et on ne dispose pas de données sur la quantité de suivi, ni sur les délais entre bilan initial et début des traitements ou sur la durée des traitements. L'absence d'analyse en fonction des stades initiaux ou d'indication sur des recherches d'interaction dans le modèle multivarié et le grand nombre de données manquantes diminuent la fiabilité de ces résultats. Une analyse complémentaire a été faite sur 190 patients traités par HCQ appariés sur le score de propension à 190 patients non traités par HCQ. Cet appariement est inadapté pour la prise en compte de l'âge car il s'appuie sur une dichotomie avant ou après 65 ans, alors que l'âge est le déterminant majeur de la mortalité. Ceci diminue la confiance apportée aux résultats d'autant plus que les sujets sont très sélectionnés et que l'effectif apparié est très réduit. De nombreuses limites méthodologiques viennent diminuer la confiance que l'on peut avoir dans cette étude qui montrent une diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients traités par hydroxy-chloroquine seule ou associée à l'azithromycine : données manquantes, prise en compte inadéquate de l'âge, pas de recherche d'interaction selon les stades de la maladie, exclusion des sujets avec risque vasculaire, absence d'analyse en fonction des stades initiaux et absence de donnée sur l'ancienneté des symptômes. Les résultats ne sont pas interprétables.

Selon les résultats de l'étude observationnelle comparative rétrospective de 63 patients hospitalisés de Barbosa et al. [119], l'HCQ pourrait augmenter la nécessité d'assistance ventilatoire. En l'absence de randomisation, avec des groupes non comparables pour le besoin en assistance respiratoire dès l'inclusion et sans prise en compte statistique de ces différences, cette étude n'apporte pas d'éléments robustes.

Dans l'étude observationnelle rétrospective de Magagnoli et al. [120], la comparaison de l'évolution clinique sous traitement (HCQ *vs* HCQ + AZI) de 3 groupes d'hommes hospitalisés pour Covid-19, inclus dans la base de données médicales des anciens combattants américains, a montré une mortalité plus élevée dans le groupe de patients traités uniquement par HCQ par rapport à ceux n'ayant pas reçu ce médicament, après prise en compte des différences initiales entre les groupes par l'utilisation d'un score de propension. Cet excès de mortalité n'existait pas dans le groupe traité par HCQ + azithromycine. Le risque de passage en ventilation mécanique était similaire dans les 3 groupes.

L'étude observationnelle de Mahevas et al. (limitée sur le plan méthodologique), comparant les dossiers médicaux de 181 patients hospitalisés (84 patients ayant été traités par HCQ, 89 patients n'en ayant pas reçu, sans plus de précisions) suggère à J7 l'absence d'effet bénéfique de l'HCQ sur les critères de mortalité ou transfert en réanimation chez les 84 patients traités par cette molécule. En l'absence

d'information sur les traitements concomitants et de précision sur le suivi des patients, cette étude présente des limites sérieuses [121].

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg et al. [122] a porté sur une base de données de 1 438 patients hospitalisés, traités par HCQ ou azithromycine. Après ajustements sur le stade clinique et les comorbidités, aucune association n'était significative. Cette étude observationnelle bien décrite et analysée sur tous les stades de l'infection ne permet pas de montrer un effet favorable de la prescription d'HCQ ou de l'azithromycine, séparément ou associées, comparé à l'absence de traitement.

L'étude observationnelle rétrospective de Yu et al. [123] chez des patients hospitalisés à un stade critique, a comparé le traitement par HCQ chez 48 patients traités aux soins courants de 520 patients. Cette étude rétrospective sur des patients recevant de nombreux traitements dans un cadre de soins courants est fondée sur des hypothèses mal définies et, malgré les ajustements, il est difficile d'estimer l'efficacité du traitement HCQ.

A partir de ces 6 études observationnelles, aucune conclusion en faveur d'un effet bénéfique de l'HCQ ne peut être tirée quel que soit le stade de la maladie. Rien ne vient conforter les résultats de l'étude de Gautret et al. [124] (exclue de cette analyse car observationnelle non-comparative).

L'essai de phase IIb randomisé de Borba Silva et al. [125] (randomisation par bloc de 110, indépendante et en insu), chez 81 adultes hospitalisés pour syndrome respiratoire grave, suggère des effets indésirables potentiellement graves sous traitement par chloroquine à dose élevée. Cette étude manque de puissance pour montrer des éléments d'efficacité du fait de l'arrêt précoce suite aux effets indésirables et d'un suivi des patients insuffisamment décrit.

L'essai randomisé en groupes parallèles monocentrique de Chen et al. [126], a évalué l'efficacité de l'HCQ pour le traitement de 62 patients jeunes vus à l'hôpital ou en isolement. Sur une série de très faible taille, cet essai suggère un possible effet faible sur certaines manifestations cliniques, mais la qualité de l'étude est médiocre.

Rapportée par Huang et al. [127], l'essai randomisé de deux groupes de patients traités par HCQ ou lopinavir/ritonavir chez 22 patients hospitalisés ne permet pas de conclure à un effet notable de l'HCQ sur la négativation de la RT-PCR-SARS-CoV-2, ni sur l'amélioration des lésions pulmonaires. Le manque d'information sur les critères d'éligibilité, la randomisation, l'aveugle et le faible nombre de patients limitent grandement l'intérêt de cette étude.

L'analyse intermédiaire, rapportée par Tang et al. [128] de l'essai randomisé contrôlé en ouvert du sulfate d'HCQ, associé aux soins courants comparativement à des soins courants seuls chez des patients pris en charge dans des centres de traitement ou hospitalisés n'a pas montré d'effet de l'HCQ sur la négativation virale et sur les signes cliniques. Le délai moyen de randomisation par rapport au début des signes cliniques est de 16,6 jours, soit après la période critique J7-11 d'aggravation décrite dans d'autres travaux ; cette temporalité diminue encore le niveau de confiance en ces résultats.

Chez des patients hospitalisés, et avec des doses proches de l'étude de Gautret et al., (exclue de cette analyse car observationnelle non-comparative), aucun des 3 premiers essais randomisés de niveau de preuve faible [126-128] ne permet de conclure à un effet bénéfique de l'HCQ associée ou non à l'azithromycine [voir annexe 4].

Une nouvelle étude observationnelle de Lagier et al. [129], incluant les patients de Gautret et al., porte à la fois sur les patients hospitalisés en hôpital de jour avec un plus grand nombre de patients, n'apporte pas de données comparatives valides.

Trois nouveaux essais randomisés sur l'HCQ[8,9,10] permettent de conclure que le traitement par hydroxychloroquine ne modifie pas l'évolution de la charge virale à 3 et 7 jours chez des formes mineures de Covid-19 chez des patients relativement jeunes suivis à domicile[8], et n'a pas montré d'efficacité sur l'évolution clinique de l'HCQ chez des patients en ambulatoire recrutés moins de 4 jours après le début des symptômes[9]. Chez des patients hospitalisés avec des formes modérées à graves[10] (Horby Recovery), avec des doses assez élevées d'HCQ, aucun effet de l'HCQ n'a été mis en évidence sur la mortalité à 28 jours. Et la durée d'hospitalisation est plus longue chez les personnes traitées par HCQ.

Les effets indésirables à hautes doses sont essentiellement cardiotoxiques, arythmogènes [130]. La co-administration de médicaments prolongeant l'intervalle QT (en particulier les macrolides dont l'azithromycine) expose les patients à un risque majeur d'arythmie (voir le détail des études en annexe 4).

Au total :

L'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine a fait l'objet de nombreuses études et publications. Malheureusement, aucune de ces études n'avait une méthodologie suffisamment robuste pour permettre de statuer sur l'intérêt de ce médicament, que ce soit en curatif ou en prophylaxie.

b) Ivermectine

Plusieurs publications font état d'une activité antivirale de l'ivermectine *in vitro*, mais peu sont consacrées au SARS-CoV-2.

Antiparasitaire avec une activité antivirale *in vitro* rapportée pour des virus à ARN tels que VIH, DENV, West Nile, elle agirait en inhibant spécifiquement le système Importine α/β1 d'import nucléaire des protéines virales [131-133].

Caly et al. [134] rapportent sur modèle de culture cellulaire vero-hSLAM que l'addition au milieu de culture deux heures après l'infection par SARS-CoV-2, réduit à 48 h la présence d'ARN viral d'un facteur 5 000. Cependant, cette activité in vitro est observée à des concentrations bien plus élevées (IC50 de l'ordre du µM : 2,2 à 2,8) que les très faibles concentrations (nanomolaires) actives sur les nématodes obtenues en clinique après une dose de 200µg/kg et plus élevée que le pic plasmatique (40 nM) obtenu en clinique dans le traitement de l'onchocercose à la posologie de 150 µg/kg (APUD) et même plus élevé qu'avec une posologie très élevée (600 µg/kg) avec Cmax de 105-119 ng/mL obtenue par modélisation PK/PD. Cependant, atteindre des doses plasmatiques, a fortiori pulmonaires suffisantes se révèle difficile [135].

Un essai clinique randomisé de l'ivermectine *vs* Placebo comme adjuvant d'un traitement par Hydroxychloroquine et Azithromycine (NCT04343092) est

---

[8] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009

[9] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Ann Intern Med. 2020;10.7326/M20-4207. doi:10.7326/M20-4207 RECOVERY,

[10] Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. Medrxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852

actuellement en cours de recrutement, et plusieurs essais thérapeutiques (NCT04373824, NCT04360356, NCT04351347, NCT04374279) ou prophylactiques (EudraCT 2020-001994-66, EudraCT 2020-001474-29) ont été déposés en attente de recrutement. L'IC50 sur cellules Vero/hSLAM infectées par SARS-CoV-2 a été mesurée de l'ordre du µM (2,2 à 2,8) [134]. Cependant, atteindre des doses plasmatiques, *a fortiori* pulmonaires suffisantes se révèle difficile [https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20073262].

L'utilisation de cette molécule est non envisageable sans étude de phase I. Les données disponibles de la littérature ne permettent pas à l'heure actuelle de proposer cette molécule en dehors d'essais cliniques.

c) Diltiazem :

Dans une stratégie de repositionnement, cet inhibiteur calcique a été identifié comme candidat antiviral lors d'un screening *in silico* d'une chimiothèque de molécules pré-existantes, et validé sur des modèles *in vitro* et *in vivo* de grippe A(H1N1).

Un essai clinique de phase IV évaluant l'action de plusieurs inhibiteurs calciques dans le Covid-19 est actuellement en cours de recrutement (NCT04330300) en Irlande.

L'ajout de 11,5 µM de diltiazem au remdésivir sur modèle expérimental *in vitro* d'infection de cellules VeroE6 par SARSCoV2 a montré une potentialisation de l'effet antiviral du remdésivir, se traduisant par une réduction significative de l'IC50 à 48 h (de 0,98 à 0,32 µM) et 72H (de 0,72 à 0,35 µM) post-infection.

L'association remdésivir-diltiazem a montré une action antivirale au cours d'une infection expérimentale *in vitro* par SARS-CoV2 sur modèle d'épithélia humains reconstitués des voies aériennes [137], significative sur le modèle nasal, non significative sur le modèle bronchique.

d) Baricitinib

Le baricitinib, un inhibiteur de la janus kinase (anti-JAK) utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde a été utilisée 4mg/j ; 2 semaines), en association au lopinavir/ritonavir, chez 12 patients consécutifs hospitalisés pour forme modérée de Covid-19. Les patients traités par lopinavir/ritonavir et hydroxychloroquine avant cet essai pilote ont servi de contrôle. Tous les patients traités par baricitinib ont été amélioré à la semaine 1 et à la semaine 2 par rapport à leur état d'admission. Il n'a pas été observé d'amélioration dans le groupe contrôle. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude pilote en raison du manque de méthodologie. Le niveau de preuve est très faible [138].

Parmi les mises en garde de l'utilisation de ce produit, il est souligné dans le contexte du Covid-19, le risque de thromboembolies veineuses

Le HCSP a également relevé que d'autres molécules (colchicine, acide alpha lipoïque, anti CD 147 : meplazumab, famotidine, teicoplanine) ont fait l'objet de publications sans toutefois, à ce stade de preuve de leur efficacité sur le Covid-19 [voir annexe 4].

Le narratif détaillé et l'analyse critique des études se trouve en annexe 4

Le HCSP a pris connaissance

1. Des différentes recommandations nationales et internationales

a) Des recommandations actualisées de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [40] (accès le 16/07/2020)

- **Chloroquine et hydroxychloroquine (HCQ)**

  La chloroquine et l'HCQ, doivent être prescrits uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

  L'IDSA se positionne contre l'hydroxychloroquine/chloroquine plus l'azithromycine en dehors du cadre d'essais cliniques. (Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

  En cas d'accès impossible à un essai thérapeutique, l'IDSA encourage fortement à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation à l'aide d'un registre.

  L'IDSA précise qu'en raison de l'incertitude quant à ses risques et avantages, l'utilisation de l'HCQ doit se faire dans le cadre d'un essai clinique. En raison du risque de toxicité, l'IDSA recommande que la combinaison l'HCQ + azithromycine ne soit utilisée que dans le cadre d'essais cliniques.

- **Remdésivir**

  Chez les patients hospitalisés atteints de forme grave de Covid-19, l'IDSA suggère, dans son avis du 22 juin 2020, l'utilisation de remdesivir (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré).

  En situation d'accès limité au remdésivir, l'IDSA indique que le remdesivir semble démontrer le plus grand avantage chez les personnes atteintes de forme grave de Covid-19 (supplémentation en oxygène), plutôt que chez les personnes sous ventilation mécanique ou ECMO.

  Chez les patients sous ventilation mécanique ou ECMO, la durée du traitement est de 10 jours. Chez les patients nécessitant une supplémentation en O_2, mais non ventilé ni sous ECMO, l'IDSA suggère une durée de traitement de 5 jours au lieu de 10 (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve).

- **Association fixe lopinavir/ritonavir**

  L'IDSA recommande l'utilisation du lopinavir/ritonavir uniquement dans le cadre d'essais cliniques chez les patients hospitalisés.

- **Immunothérapie**

  Le tocilizumab doit être prescrit dans le contexte d'essais cliniques.

- **Plasma de convalescent**

  Le plasma de convalescent dot être prescrit dans le cadre d'essais cliniques.

b) Des recommandations du *National Institutes of Health* (NIH) (accédé le 16 juillet 2020)[11] [139]

- Chloroquine et hydroxychloroquine

  Le NIH rappelle l'existence de dysrythmies graves chez les patients atteints de Covid-19 traités par chloroquine ou HCQ, souvent en association avec l'azithromycine ou d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc à l'ECG. La *Food and Drug Administration* (FDA) met en garde contre l'utilisation de chloroquine ou de l'HCQ pour le traitement du Covid-19 à l'extérieur de l'hôpital ou hors essai clinique. En cas d'utilisation de ces médicaments, une surveillance des effets indésirables en particulier cardiaques (allongement de l'intervalle QTc) (AIII).

  Le NIH se prononce contre l'utilisation de la chloroquine ou de l'HCQ pour le traitement du Covid-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (AII).

  Le NIH se prononce contre l'utilisation de l'HCQ à la posologie élevée de 600 mg x 2 pendant 10 jours (niveau de recommandation AI) et contre une utilisation en ambulatoire.

  Le NIH se prononce, contre l'utilisation de l'association l'HCQ + azithromycine, sauf dans le cadre d'un essai clinique (AIII).

- Remdésivir

  Priorisation des doses de remdésivir : en cas d'approvisionnement limité en remdesivir, le NIH recommande que le remdesivir soit prioritairement utilisé chez les patients hospitalisés pour Covid-19, oxygéno-requérant, mais ne nécessitant pas d'oxygénothérapie à haut débit (*high-flow*), ni ventilation (non invasive ou mécanique, ni ECMO (BI).

  Patients atteints de Covid-19 de gravité légère à modérée : Les données sont insuffisantes pour une recommandation pour ou contre l'utilisation du remdesivir.

  Patients avec de Covid-19 oxygéno-requérant, sans nécessité d'oxygénothérapie à haut débit (high-flow), sans ventilation (non invasive ou invasive) ni ECMO : recommandation d'utilisation du remdesivir pendant 5 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital (AI). En cas d'aggravation sous traitement nécessitant le recours à une oxygénothérapie à haut débit (high-flow), une ventilation (non invasive ou invasive) ou une ECMO : recommandation de poursuivre le remdésivir.

  Patients avec Covid-19 nécessitant une oxygénothérapie à haut débit (high-flow), une ventilation non invasive ou mécanique ou une ECMO : en raison de l'incertitude quant au bénéfice clinique attendu, le NIH ne peut émettre de recommandation pour ou contre l'utilisation du remdesivir. (Dans un essai clinique randomisé, aucune différence n'a été observée entre le groupe remdesivir et le groupe placebo en temps de rétablissement ou en taux de mortalité dans ces sous-groupes).

  Patients avec Covid-19 sans amélioration clinique après 5 jours de thérapie : les données sur la durée optimale sont insuffisantes. Certains experts prolongent la durée totale du traitement par le remdésivir jusqu'à 10 jours (CIII).

[11] Gradation des recommandations : A = forte; B = modéré; C = optionnelle Niveau de preuve : I = un ou plusieurs essais randomisés avec des résultats cliniques et/ou des critères d'évaluation biologiques validés ; II = un ou plusieurs essais non randomisés de qualité ou études de cohorte observationnelle ; III = avis d'expert

- **Association fixe lopinavir/ritonavir et autres inhibiteurs de la protéase**

  Le NIH se prononce contre l'utilisation du lopinavir/ritonavir (AI) et des autres inhibiteurs de la protéase (AIII) en dehors des essais cliniques.

  Les propriétés PK/PD des inhibiteurs de la protéase du VIH soulèvent la question des niveaux de concentrations adéquats pour inhiber la protéase du SARS-CoV-2 par voie orale.

- **Immunothérapie**

  Le NIH considère les données insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation de plasma de convalescents ou d'immunoglobulines anti SARS-CoV-2 (AIII) ; La FDA a approuvé un plan de mise à disposition via un programme d'accès en urgence. [https://ccpp19.org/about/index.html]

  Le NIH se prononce contre l'utilisation d'immunoglobulines non spécifiques anti-SARS-CoV-2 (IVIG) en dehors d'essais clinique (AIII) ;

  Le NIH considère les données insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation d'anti IL-1 (anakinra) et d'anti IL-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab (AIII) ;

  Le NIH se prononce contre l'utilisation des autres immunomodulateurs en dehors des essais cliniques, comme les interférons (AIII) en raison du manque d'efficacité au cours du SARS et du MERS-CoV et de leur toxicité, et comme les inhibiteurs de la Janus kinase (baricitinib) (AIII) en raison de leur effet immunosuppresseur.

c) **Des recommandations de l'OMS** [140]

L'OMS recommande de ne pas utiliser les molécules suivantes, en curatif ou en prophylaxie, en dehors des essais cliniques : la chloroquine et l'HCQ, isolément ou en association à l'azithromycine, les antiviraux tels que la combinaison fixe lopinavir/ritonavir, le remdésivir, l'umifénovir, le favipiravir, les immunomodulateurs tels que le tocilizumab, l'Interféron-β-1a, et le plasma thérapeutique en raison de l'absence d'un niveau de preuve suffisant en faveur de leur utilisation (littérature principalement de nature observationnelle) et l'importance des effets indésirables observés respectivement pour :

- la chloroquine et l'HCQ, isolément ou en association à l'azithromycine, à type d'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG et du risque de majoration de la toxicité cardiaque en cas d'association ;
- le lopinavir/ritonavir, à type d'effets indésirables (EI) gastro-intestinaux ;
- le remdésivir, à type d'élévation des enzymes hépatiques, de complications gastro intestinales, de rash, d'insuffisance rénale, d'hypotension artérielle ;
- l'umifénovir, à type de diarrhées et de nausées ;
- le favipiravir, à type de prolongement de l'intervalle QT à l'ECG ;
- l'interféron, à type de fièvre et de rhabdomyolyse ;
- le tocilizumab, à type d'infections des voies respiratoires hautes, de naso-pharyngites, de céphalées, d'hypotension, d'élévation des ALT, de réactions au site d'injection.

L'OMS précise les critères requis pour une prescription hors essai (https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-Covid-19).

d) Des recommandations du *National Health Service* (NHS) du Royaume-Uni [141]

- En l'absence de preuves claires et définitives sur la sécurité d'utilisation et de l'efficacité de la chloroquine et de l'HCQ, ces médicaments ne doivent être utilisés pour le Covid-19 que dans le cadre d'essais cliniques.
- Remdésivir

  Le remdésivir pourrait être disponible pour certains malades hospitalisés, sans autre précision.

e) Des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Québec

- Chloroquine et hydroxychloroquine [142]
  - Prophylaxie : l'incertitude entourant la plausibilité biologique ainsi que l'efficacité et l'innocuité de la chloroquine et de l'HCQ en prévention de l'infection par le SARS-CoV-2 ne permettent pas de recommander leur usage en prophylaxie en dehors d'un protocole de recherche.
  - Traitement curatif :

    Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

    Aucune donnée ne permet de recommander l'usage de la chloroquine ou de l'HCQ en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

    Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

    Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ces médicaments ne permettent pas de recommander l'usage de la chloroquine ou de l'HCQ, en association ou non avec l'azithromycine, en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation (patients hospitalisés dans un état grave ou critique).
- Remdésivir [143]
  - Prophylaxie : l'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation du remdésivir en prophylaxie pré- ou post- exposition de l'infection par le SARS-CoV-2 ne permet pas de recommander son usage dans ce contexte en dehors d'un protocole de recherche.
  - Traitement curatif :

    Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

    Aucune donnée ne permet de recommander l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

    Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

    Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ce médicament ne permettent pas de recommander l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation.
- Association fixe lopinavir/ritonavir [144]
  - Prophylaxie : l'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation de l'association lopinavir-ritonavir en prophylaxie post-exposition de l'infection par le

SARS-CoV-2 ne permet pas de recommander son usage dans ce contexte en dehors d'un protocole de recherche.

- **Traitement curatif** :

  Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

  Aucune donnée ne permet de recommander l'usage de l'association lopinavir-ritonavir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

  Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

  Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ces médicaments ne permettent pas de recommander l'usage de l'association lopinavir-ritonavir, seule ou en association avec d'autres antiviraux, en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation.

- **Immunothérapie** [145].
  - **Prophylaxie** : les thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne peuvent pas être envisagées en prévention ni comme traitement prophylactique chez les personnes exposées au virus.
  - **Traitement curatif** :

    Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

    Les thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne peuvent pas être envisagées chez des patients atteints de Covid-19 confirmé dont l'état clinique ne justifie pas une hospitalisation.

    Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

    L'incertitude des données documentant l'efficacité des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une évolution compatible avec un syndrome de libération des cytokines.

f) Des recommandations canadiennes [146]

Les recommandations du Gouvernement du Canada se limitent au traitement de support ou *standard of care* (SOC) et ne mentionnent aucun traitement spécifique pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19.

Elles précisent qu'il n'existe aucune donnée probante qui permettrait de recommander un traitement spécifique contre le Covid-19 aux patients chez qui la maladie est confirmée. De nombreux essais cliniques sont en cours. Tant que des traitements spécifiques ne sont pas disponibles, tout médicament devrait être administré dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.

L'utilisation de thérapies expérimentales contre le Covid-19 devrait se faire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés dont l'éthique a été approuvée.

g) Des recommandations de l'institut des maladies infectieuses L. Spallanzani, Rome [147]

- Patients atteints de Covid-19 asymptomatique ou de gravité légère :
  - Traitement symptomatique ;

- Pas de traitement à effet antiviral attendu.

- Patients atteints de Covid-19, stable présentant des symptômes respiratoires et/ou systémiques (par exemple score de détérioration clinique MEWS (*Modified Early Warning Score*) <3)) :
  - Traitement de support : SOC.
  - Antiviraux :
    - lopinavir/ritonavir et HCQ phosphate ou chloroquine,
    - (darunavir si lopinavir indisponible).
- Patients atteints de Covid-19 avec forme respiratoire, cliniquement instable, mais en situation non critique (score de détérioration clinique MEWS 3-4)
  - SOC ;
  - Antiviraux :
    - Remdésivir (GS-5734),
    - Si non disponible : lopinavir/ritonavir et HCQ ou chloroquine et tocilizumab,
    - (darunavir si lopinavir indisponible),
    - Recours au tocilizumab si présence d'au moins un des critères suivants : (i) rapport PaO2/FiO2 < 300 mmHg ; (ii) aggravation rapide des conditions respiratoires avec ou sans possibilité de ventilation non invasive ou invasive, (iii) taux d'IL-6 > 40 pg/ml (si non disponible, taux de D-dimères > 1000 ng/ml).
- Patients atteints de forme critique de Covid-19 (par exemple score de détérioration clinique MEWS > 4)
  - SOC ;
  - Antiviraux :
    - Remdésivir (GS-5734),
    - Si non disponible : lopinavir/ritonavir et HCQ ou chloroquine et tocilizumab,
    - (darunavir si lopinavir indisponible),
    - Recours au tocilizumab si présence d'au moins un des critères suivants : (i) rapport PaO2/FiO2 < 300 mmHg ; (ii) aggravation rapide des conditions respiratoires avec ou sans possibilité de ventilation mécanique non invasive ou invasive ; (iii) taux d'IL-6> 40 pg/ml (si non disponible, taux de D-dimères > 1000 ng/ml).

h) **Des recommandations du CDC chinois** [148]

Le CDC chinois recommande le recours à l'interféron alpha, le lopinavir/ritonavir, la ribavirine en association au lopinavir/ritonavir, le phosphate de chloroquine (l'HCQ n'est pas mentionnée), l'umifénovir, avec mise en garde contre les effets indésirables en général, et cardiaques pour la chloroquine, et les interactions médicamenteuses.

i) **Des recommandations de l'hôpital Zhongnan, Wuhan, Chine** [149]

Il n'existe aucune preuve découlant d'essais randomisés contrôlés permettant de recommander un traitement spécifique contre le SARS-CoV-2 dans les cas suspects ou confirmés.

L'inhalation d'interféron en aérosol peut être envisagée, de même que le recours au lopinavir/ritonavir (recommandation de niveau faible).

j) **Des recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2. SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF-SPLF[12], mises en œuvre avec la mission COREB nationale** (annexe 6).

[12] SRLF : Société de Réanimation de Langue française

Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité : ni le remdésivir, ni l'association lopinavir/ritonavir, ni l'HCQ. Cela renforce l'importance à accorder aux traitements symptomatiques et aux soins de support.

La priorité doit être donnée à la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires. Il est hautement souhaitable qu'une attention particulière soit portée aux molécules dont les données précliniques sont suffisamment avancées et prometteuses pour ne pas manquer leur passage en essai clinique accéléré

Pour les patients en état grave et/ou en réanimation ne pouvant participer à un essai, l'usage compassionnel de plasma de convalescent peut être envisagé.

Dans tous les cas, compte–tenu de l'absence de traitement spécifique établi, les traitements de support à visée "symptomatique" et les soins de confort doivent être renforcés. Ils doivent administrés selon les règles de l'art. L'accompagnement des patients en phase avancée doit être attentif et approprié à leur état. Le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie envisagée

k) Des recommandations des Hôpitaux Universitaires de Genève

- **Chloroquine et hydroxychloroquine** [150]

  La preuve de l'efficacité clinique de l'HCQ et de la chloroquine dans le traitement des patients atteints de Covid-19 n'a pas été établie. Les grands essais randomisés contrôlés (Recovery, Solidarity, Discovery) ont dorénavant tous arrêté le recrutement en absence de bénéfice thérapeutique (données pas encore publiées).

  L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été associées seules ou en association à l'azithromycine à une augmentation des effets indésirables notamment cardiaques.

  La prescription d'hydroxychloroquine doit désormais être exclusivement réservée au cadre strict d'un essai clinique, avec un monitoring cardiaque par ECG et en vérifiant l'absence de co-médications allongeant l'intervalle QT (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques) avant toute prescription (site www.crediblemeds.org).

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFMU : Société Française de la Médecine d'Urgence

GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

SPILF : Société de Pathologie infectieuse de langue française

SPLF : Société de pneumologie de langue française

COREB : Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique

- **Association fixe lopinavir/ritonavir** [151]

  Aucune étude n'a montré d'effet délétère dans le devenir des patients recevant ce traitement. Sa prescription doit tenir compte de la balance entre les effets indésirables graves, les interactions médicamenteuses et le bénéfice escompté.

- **Anti-IL6** [152]

  De petites études observationnelles rétrospectives pourraient parler pour une efficacité du tocilizumab (niveau d'évidence faible à très faible) majoritairement chez les patients atteints d'un Covid-19 sévère (soins intermédiaires ou soins intensifs).

  La preuve de l'efficacité clinique et de l'innocuité du tocilizumab chez les patients atteints de Covid-19 n'a toutefois pas été établie dans des études randomisées contrôlées.

  Concernant le sarilumab, un groupe pharmaceutique a communiqué des données préliminaires non publiées concernant une étude de phase 3 aux Etats-Unis montrant l'absence de bénéfice du sarilumab à 400 mg vs placebo chez des patients Covid-19 nécessitant une ventilation mécanique.

  L'utilisation du tocilizumab (et autres anti-IL6R) est off-label et le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec le patient. Leur utilisation devrait ainsi être privilégiée dans le cadre d'essais cliniques.

- **Immunomodulateurs** (anakinra, emapalumab, JAK inhibiteurs)

  Absence de recommandations [153].

2. **Des données de pharmacovigilance des centres régionaux de pharmaco vigilance (CRPV) pour les médicaments utilisés dans le contexte du Covid-19 [détails annexe 4]**

   a) **Données des CRPV de Dijon et Nice**

   En collaboration avec le réseau national des CRPV, l'ANSM a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs molécules sont suivies dont l'HCQ et le lopinavir/ritonavir. Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse qualitative des cas d'effets indésirables médicamenteux déclarés spontanément par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont recueillies, analysées et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance par le réseau des 31 CRPV. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi n'a pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus, et ce notamment en raison de la très forte sous-notification, mais permet d'émettre des signaux de sécurité en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

   Le CRPV de Dijon est chargé depuis le 27 mars 2020 d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19. Le CRPV de Nice réalise une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements.

   Des bilans sont mis en ligne de façon régulière sur le site de l'ANSM [154].

   Le détail des analyses figure en annexe 4.

Le principal signal de sécurité de l'enquête de pharmacovigilance du CRPV de Dijon est la **toxicité cardiaque** (44 % des 398 cas d'effets indésirables imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19) surtout pour l'HCQ (66 % des effets indésirables rapportés) mais également pour l'association lopinavir/ritonavir (14 % des effets indésirables rapportés). Par ailleurs, les effets indésirables rénaux et hépatiques rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir sont également préoccupants, notamment au regard de quelques cas présentant des éléments de sévérité pouvant impacter négativement la prise en charge des patients. Enfin, des effets indésirables graves liés à un mésusage en ambulatoire de l'HCQ ont été rapportés.

Depuis le 27 mars 2020 et jusqu'au 4 juin 2020, le CRPV de Nice a analysé 186 effets indésirables cardiaques dont 167 notifiés graves, déclinés en 4 morts soudaines ou inexpliquées, 6 arrêts cardiaques dont 4 ayant bénéficié d'un choc électrique externe (CEE), 18 troubles du rythme ventriculaire (8 cas de tachycardie ventriculaire, 9 cas d'extrasystoles ventriculaires préoccupantes, 1 cas de bigéminisme), 25 cas troubles de la conduction (3 blocs auriculo-ventriculaires ou blocs de branche, 22 bradycardies), 120 prolongations de l'intervalle QTc à l'ECG ou d'allongement anormal [dont 64 QTc > 500 ms (53%) et 15 prolongations > 60 ms (11 %) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant) et 13 troubles cardiaques autres (6 troubles du rythme supraventriculaire, 2 insuffisances cardiaques et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)] .

La grande majorité des cas est associée à l'HCQ (85 %) avec (48 %) ou sans azithromycine.

Au total, au vu de ces éléments et de l'absence de bénéfice démontré de façon robuste dans le traitement du Covid-19, les CRPV considèrent que la balance bénéfice / risque de l'HCQ seule et en association à l'azithromycine et du lopinavir/ritonavir est défavorable en dehors de l'encadrement des essais cliniques.

b) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Dans le cadre du plan de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection à SARS-CoV-2 mis en place par l'ANSM le 27 mars 2020, les CRPV de Tours et de Marseille ont réalisé une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de Covid-19 (analyse portant sur 37 cas sur une période de 2 mois).

Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmente l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, qui sert de récepteur au virus et par des données mécanistiques, les AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de l'infection virale.

Tous les cas notifiés avaient une infection à SARS-CoV-2 compliquée de pneumonie, dont certaines avec insuffisance respiratoire aiguë nécessitant un séjour en réanimation. Parmi ces derniers, les patients ayant pris un AINS pour les symptômes précoces de l'infection avaient des caractéristiques cliniques différentes des cas de réanimation décrits par Santé publique France (patients plus jeunes, moins de comorbidités, évolution plus fréquente vers un SDRA.

En revanche, les patients ayant un traitement chronique par AINS avaient des caractéristiques similaires ; le sur-risque éventuel lié à l'AINS étant à la marge par rapport à celui inhérent au terrain.

Ainsi, en cas de symptôme précoce évoquant une infection à SARS-CoV-2, un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatologique peut être poursuivi en raison du bénéfice attendu. En revanche, en l'absence d'étude clinique en faveur d'un bénéfice des AINS sur les symptômes précoces de l'infection à SARS-CoV-2 et du risque possible d'aggravation, la recommandation est de ne pas utiliser d'AINS pour des symptômes précoces évocateurs de Covid-19 (toux fébrile, myalgies, syndrome pseudo-grippal…).

3. **De la recherche bibliographique avec analyse critique des articles relatifs à l'utilisation de thérapeutiques ciblées, arrêtée au 24 mai 2020, (cf. Annexe 4)**

L'analyse bibliographique détaillée se trouve en Annexe 4.

Aucune étude publiée au 24 mai 2020 n'a apporté la preuve, quel que soit son niveau, qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre le Covid-19.

Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander, en particulier, l'utilisation d'un traitement spécifique par HCQ en association ou non avec l'azithromycine, remdésivir, lopinavir/ritonavir ni par immunomodulateurs (anti-IL1, anti IL-6, inhibiteurs de la janus kinase) ni de plasma de convalescents chez les patients atteints de Covid-19 que ce soit pour les formes légères, modérées, graves ou critiques. « Primus non nocerai ».

Chaque effet indésirable relevé doit par ailleurs faire l'objet d'une attention particulière.

4. **Des éléments relatifs à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19**

a) **De la rétractation par le Lancet de l'étude publiée de Mehra et al., en raison de l'impossibilité d'accéder à la base de données pour une nouvelle analyse par un comité indépendant** [155].

b) **De la recommandation temporaire du groupe exécutif de l'essai Solidarity concernant l'essai européen DisCoVery, le 23/05/2020.**

Rappel : Tenant compte des études non randomisées observationnelles publiées sur l'efficacité et la tolérance de l'HCQ pour les patients hospitalisés pour Covid-19 et du débat qui était survenu dans la communauté médicale et scientifique, le comité exécutif de Solidarity avait décidé d'un commun accord, le 23/05/2020 de suspendre temporairement, l'allocation des patients dans le bras HCQ.

c) **Des dispositions prises pour l'essai RECOVERY (UK)** [156]

Rappel : Après un examen urgent des données non aveuglées pour la comparaison HCQ *vs* SOC dans l'essai randomisé RECOVERY par le président du *Data Monitoring Commette* (DMC) indépendant, et de discussions avec la *Medicine & Healthcare Product.*

Régulateur Agency (MHRA), le comité indépendant de suivi des données avait poursuivi les inclusions dans RECOVERY sans interruption.

Depuis, un communiqué le 5 juin 2020 de résultats préliminaires, indique une absence d'efficacité de l'HCQ dans le cadre de cet essai clinique avec une décision d'arrêt des inclusions dans le bras de cet essai multi-bras. En effet, parmi les 1 542 patients (randomisés) traités par HCQ comparés aux 3132 patients traités par SOC seul, il n'a pas été constaté de différence significative entre les 2 bras de l'essai pour le critère de jugement principal qui était la mortalité à 28 jours : 25,7 % dans le bras HCQ *vs* 23,5 % dans le bras SOC, HR 1,11 [IC 95 % ; 0,98-1,26]; p =-0,10]. Il n'a pas été constaté de bénéfice sur la durée du séjour à l'hôpital ni sur les autres critères de

jugement résultats. Les inclusions du bras HCQ ont depuis été arrêtées en raison de l'absence de différence significative sur la mortalité à J28.

Il est prématuré d'en tirer des conclusions, ces éléments non publiés devant être vérifiés, ce d'autant que la mortalité dans les deux bras comparés est élevée.

d) Des dispositions prises par l'OMS concernant l'hydroxychloroquine [157]

Après avoir décidé le 23 mai 2020 d'une interruption temporaire des inclusions dans les bras de traitement HCQ dans les essais cliniques, en raison de doutes sur la sécurité d'utilisation, l'OMS a convenu, en accord avec le groupe exécutif des essais Solidarity, de la reprise des essais en date du 03 juin 2020, mais finalement, les grands essais randomisés contrôlés (Recoder, Solidarity, DisCoVery) ont dorénavant tous arrêtés le recrutement en l'absence de bénéfice thérapeutique (données non encore publiées).

5. De l'extension du cadre compassionnel du remdésivir par l'Agence européenne du médicament (EMA) [76]

En Europe, l'EMA a recommandé le 11 mai 2020 une extension du cadre compassionnel du remdésivir aux patients atteints de formes sévères de Covid-19 autres que celles ayant justifié une prise en charge en réanimation avec ventilation mécanique : patients oxygéno-requérants, sous ventilation non invasive, sous *optiflow* ou ECMO. Ceci a été complété par l'octroi d'une AMM conditionnelle et d'une ATU de cohorte.

6. Plasma de convalescents

Dans l'avis relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 du 27 avril 2020 [89], le HCSP recommandait :

- De privilégier, chaque fois que possible, l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents dans le cadre des essais thérapeutiques menés en France ;
- d'autoriser l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents en dehors d'un essai thérapeutique lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France ;
- de laisser ouverte la possibilité d'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents dans un nombre limité de situations particulières qui devront faire l'objet d'une décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge.

On dispose depuis le 3 juin 2020 des résultats d'un essai randomisé multicentrique conduit en Chine entre le 14 février et le 1er avril 2020 [92], auquel 103 patients atteints de formes graves Covid-19 ont participé. Il était prévu d'inclure 200 patients mais l'essai a été arrêté faute de recrutement en raison de la fin de l'épidémie.

Dans le bras intervention, le plasma de convalescents avait un titre d'anticorps anti-S-RBD au moins égal à 640 et a été administré à raison d'une poche de 200 à 300 ml, soit 4 à 13 ml/kg de poids. Dans le bras témoin, les patients bénéficiaient d'une prise en charge thérapeutique standard. Le délai médian entre les premiers symptômes de Covid-19 et la randomisation était de 27 jours et de 30 jours dans les bras intervention et témoins, respectivement.

Le critère de jugement principal était l'amélioration clinique à J28, définie par la sortie du patient vivant de l'hôpital ou l'amélioration de 2 points sur une échelle de gravité qui en compte 6 (1 = sortie, 6 = décès).

Cette issue a été observée chez 51,9 % des 52 patients du bras intervention contre 43,1 % des 51 patients du bras témoin (différence 8,8 % [IC 95 % −10,4 %-28.0 %]; (*hazard ratio*) (HR), 1.40 [IC 95 %, 0,79-2,49]; p = 0,26).

Dans une analyse en sous-groupes, l'évolution était plus favorable chez les patients ayant reçu du plasma de convalescents lorsqu'ils étaient atteints d'une forme grave n'engageant pas le pronostic vital, alors qu'aucun bénéfice n'était enregistré dans le sous-groupe des patients ayant une forme engageant le pronostic vital.

Il n'a pas été observé de différence sur la mortalité à 28 jours entre les 2 groupes (15,7 % vs 24,0 %; OR, 0,65 [IC 95 %, 0,29-1,46]; p = 0,30). Deux patients ont présenté des effets indésirables dans les heures consécutives à la transfusion de plasma, frissons et éruption cutanée dans les 2 heures suivant la transfusion pour l'un, aggravation de dyspnée et cyanose dans les 6 heures suivant la transfusion pour l'autre. Dans les 2 cas, les effets se sont améliorés après administration de dexaméthasone.

Une étude observationnelle a étudié la sécurité de la transfusion de plasma de convalescents ABO-compatible à 5000 adultes hospitalisés aux États-Unis pour une forme grave de Covid-19 ou engageant le pronostic vital, dans le cadre du programme d'accès compassionnel mis en œuvre par la FDA [158].

L'incidence des effets indésirables graves (EIG) survenus dans les premières heures post-transfusion a été inférieure à 1 % et la mortalité de 0,3%. Sur les 36 EIG enregistrés, 25 ont été classés comme possiblement attribuables à la transfusion de plasma [4 décès, 7 TACO *(transfusion associated circulatory overload)*, 11 TRALI *(transfusion-related acute lung injury),* 3 réactions allergiques].

Ces données semblent apporter des arguments en faveur de la sécurité de la transfusion de plasma de convalescents à des malades atteints de formes graves de Covid-19. Toutefois, cette étude est non comparative.

Des résultats d'études robustes sont attendus pour étayer l'efficacité.

7. Corticoïdes

a) Recommandations actualisées de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [40]

Chez les patients hospitalisés atteints de forme grave de Covid-19 (SpO_2 ≤94 % en air ambient, nécessité d'oxygénation supplémentaire, de ventilation mécanique ou d'ECMO), l'IDSA suggère l'utilisation de glucocorticoïdes (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modérée) : dexaméthasone 6 mg IV ou PO pendant 10 jours ou une dose de glucocorticoïde équivalente si la dexaméthasone n'est pas disponible.

Chez les patients hospitalisés pour Covid-19 non oxygénorequérants, l'IDSA se prononce contre l'utilisation des glucocorticoïdes (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)

b) Recommandations du *National Institutes of Health* (NIH) (accédé le 17 juillet 2020)[13] [139]

Le NIH recommande la prescription de dexaméthasone (à la posologie de 6 mg par jour pendant un jour pouvant aller jusqu'à 10 jours) chez les patients atteints de Covid-19 sous ventilation mécanique (AI) et chez les oxygéno-requérant non ventilés mécaniquement (BI).

Le NIH ne recommande pas l'utilisation de dexaméthasone chez les patients atteints de Covid-19 non oxygéno-requérant (AI).

c) Étude RECOVERY [31]

L'essai RECOVERY (essai randomisé, contrôlé, ouvert, adaptatif, comparant une gamme de traitements possibles *vs* les soins de support chez les patients hospitalisés pour Covid-19) a permis de rapporter les résultats préliminaires de la comparaison de l'utilisation de dexaméthasone 6 mg/j (de 1 à 10 jours) *vs* les soins de support usuels seuls. Le critère principal d'évaluation étant la mortalité à 28 jours.

2104 patients traités par dexaméthasone ont été comparés à 4321 patients recevant les soins habituels. Parmi ceux-ci, 482 (22,9 %) traités par dexaméthasone et 1110 (25,7 %) patients recevant les soins usuels sont décédés dans les 28 jours ([RR] 0,83; intervalle de confiance de 95 % [IC] 0,75 à 0,93; P<0,001).

Selon les résultats préliminaires, la dexaméthasone a réduit le nombre de décès d'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive (29,3 % *vs* 41,4 %, RR 0,64 [IC à 95 % 0,51 à 0,82]; p<0,001), et d'un cinquième chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % *vs* 26,2 %, RR 0,82 [IC à 95 % 0,72 à 0,94]), mais n'a pas réduit la mortalité chez les patients ne recevant pas de soutien respiratoire (17,8 % *vs*. 14,0 %, RR 1,19 [IC à 95 % 0,91 à 1,55]).

Au total, les auteurs concluent à une réduction de la mortalité à 28 jours chez les patients hospitalisés pour Covid-19, sous ventilation mécanique invasive ou sous oxygénothérapie, mais pas chez patients sans soutien respiratoire. Cependant, la mortalité observée dans les différents groupes paraît anormalement élevée, et s'agissant de résultats préliminaires, la prudence est de mise dans l'attente de résultats détaillés, consolidés. La mortalité hospitalière dans cette population anglaise est élevée mais reste proche des données françaises du dernier point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France du 9 juillet 2020 (30,0 % chez les plus de 75 ans et 17,5 % chez les 65-74 ans).

d) Recommandations des Hôpitaux Universitaires de Genève [160]

Bien que les corticostéroïdes systémiques doivent être évités en routine pour le traitement de la pneumonie virale, de nouvelles données notamment de l'étude RECOVERY (en pré-print) suggèrent que dans le SDRA lié au SARS-CoV-2, l'administration de dexaméthasone à faible dose pourrait réduire la mortalité des patients les plus sévères, avec un effet plus net chez des patients nécessitant une assistance respiratoire (ventilation mécanique ou oxygénothérapie).

---

[13] Gradation des recommandations : A = forte; B = modéré; C = optionnelle Niveau de preuve : I = un ou plusieurs essais randomisés avec des résultats cliniques et/ou des critères d'évaluation biologiques validés ; II = un ou plusieurs essais non randomisés de qualité ou études de cohorte observationnelle ; III = avis d'expert

Le timing de l'administration de dexaméthasone reste à définir en fonction des nouvelles données et les décisions cliniques sont à discuter au cas par cas. L'introduction d'un traitement par corticostéroïdes à un patient atteint de SARS-CoV-2 et de septicémie doit se mesurer par rapport à la balance bénéfice/risque entre la faible réduction potentielle de la mortalité et l'inconvénient potentiel d'une excrétion prolongée du coronavirus dans les voies respiratoires.

L'utilisation des corticostéroïdes reste possible s'ils sont indiqués pour d'autres raisons, telles que l'exacerbation d'asthme bronchique ou de BPCO, le choc septique ou le SDRA, s'associant alors à une analyse risques/bénéfices au cas par cas.

La dexaméthasone pourrait réduire la mortalité dans les cas de SDRA modérés à sévères liés à d'autres causes fréquentes hors SARS-CoV-2.

La dexaméthasone reste par ailleurs indiquée dans la prévention et soulagement de la douleur ou d'autres souffrances physiques, aiguës ou chroniques liées au Covid-19 en soins palliatifs, seule ou en association avec d'autres mesures pharmacologiques et non pharmacologiques.

e) Recommandations de l'OMS [140]

Étant donné le manque d'efficacité et les risques possibles, l'OMS indique ainsi que les corticostéroïdes systémiques devraient être évités en routine pour le traitement de la pneumonie virale, y compris à SARS- CoV-2 à moins qu'ils ne soient indiqués pour une autre raison. Parmi les autres raisons, on peut citer l'exacerbation de l'asthme ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le choc septique ou le SDRA, s'associant alors à une analyse risques/bénéfices au cas par cas pour chaque patient.

2.3 Recommandations du HCSP au 15 juillet 2020

Au total, le HCSP considère :

Que les données actuelles disponibles, issues de la littérature, n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution du Covid-19 des traitements à effet antiviral supposé, des immunomodulateurs ou du plasma de convalescents.

Le HCSP constate, plus de 5 mois après le début de l'épidémie, qu'il n'existe aucune donnée robuste provenant d'essais prospectifs randomisés et comparatifs *vs* le traitement de support standard dit « standard of care » permettant de documenter une efficacité basée sur des critères cliniques et virologiques. Certaines études observationnelles ont pu documenter la sécurité d'emploi.

Le HCSP regrette l'absence de coordination des essais entrepris au niveau national ; en effet, en l'absence d'axe directeur et de questions prioritaires clairement posées, il existe de multiples essais concurrentiels n'ayant pu chacun atteindre l'effectif cible pour permettre une conclusion. Le HCSP regrette l'absence d'étude chez l'enfant et la femme enceinte.

Le HCSP rappelle ses recommandations antérieures :

- Que tout praticien soit fortement incité à inclure tous les patients atteints de Covid-19 dans les essais cliniques prospectifs comparatifs contrôlés randomisés (en privilégiant les essais académiques) et que les moyens humains nécessaires y soient affectés. Ceci est indispensable pour avancer sur la connaissance de la maladie, pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments testés ; ces connaissances sont indispensables à la prise en charge des patients à la fin de la première vague épidémique mais aussi des

suivantes. Les orientations qui suivent ne concernent donc que les patients qui ne pourraient être inclus dans un essai clinique ;

- Que tout prescripteur prenne en compte l'état très limité des connaissances actuelles et soit conscient de l'engagement de sa responsabilité lors de la prescription de médicaments hors des indications de l'AMM, et en dehors du cadre d'essais cliniques et des recommandations déclinées ci-dessous ;
- Que tout médecin sache expliquer à un malade atteint de Covid-19, à défaut à sa famille ou ses proches, qu'il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique validé et que le traitement de support est à adapter à l'état du malade constitue l'essentiel de la prise en charge. Tous les patients atteints de Covid-19, ou à défaut leurs proches, doivent bénéficier d'une information claire, loyale et appropriée (article R 4121-35 du code de la santé publique et article 35 du code de déontologie) sur l'absence de données robustes justifiant les traitements listés dans cet avis, ainsi que d'une information sur les risques d'effets indésirables ;

Dans l'attente des données robustes issues d'études cliniques sur le Covid-19, et en raison du manque de robustesse et de puissance des essais disponibles et/ou de leurs faiblesses méthodologiques, ce qui suit représente davantage des orientations basées sur la collégialité d'avis d'experts et des expériences cliniques de terrain que des recommandations basées sur des preuves.

En dehors de l'inclusion dans un essai clinique prospectif, comparatif, contrôlé, randomisé, le recours aux médicaments cités devra être fondé sur une décision collégiale, et le patient devra être suivi dans une étude de cohorte [cohorte Isaric ou (french cohort study)] ou un registre officiel, ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) le cas échéant.

Compte tenu du fait que les données actuelles disponibles issues de la littérature n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution du Covid-19 des traitements à effet antiviral supposé, des immunomodulateurs, du plasma de convalescents, le HCSP ne recommande pas leur usage en dehors des essais cliniques.

Le HCSP recommande :

- **Pour les patients atteints de Covid-19 pris en charge en ambulatoire :**
  - La mise en place d'un traitement symptomatique ;
  - L'abstention de prescription d'un traitement spécifique, sauf dans le cadre d'un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus.

- **Pour les patients atteints de Covid-19 hospitalisés en médecine (avec pneumonie oxygéno-requérante) ou en réanimation :**
  - La mise en place d'un traitement symptomatique de support dit « Standard of Care » (SOC) adapté à l'état du patient, qui constitue la référence ;
  - L'inclusion prioritaire dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus pour les traitements spécifiques.
  - Pour les patients non éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique, le SOC est la référence.

- La prescription de tout médicament spécifique (décrits dans la liste ci–dessus), est laissée à l'appréciation du prescripteur, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque et sur décision collégiale (usage compassionnel[14]).
- Corticothérapie : la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours peut être proposée, après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude Recovery voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygéno-requérants de médecine et de réanimation.

Pour toute données complémentaire sur les médicaments, consulter la base de données publique des médicament : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

[14] Un usage compassionnel correspond à la mise à disposition d'un médicament pour traiter une maladie invalidante ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital de patients ne pouvant pas être traités par un médicament autorisé (ANSM).

Références

1. Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus 2019 (COVID-19).Intensive Care Med 2020. Mar 28:1-34. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
2. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2018;391(10131):1693-1705. doi:10.1016/S0140-6736(18)30479-3
3. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2020;382(11):999-1008. doi:10.1056/NEJMoa1916431
4. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 Feb 27
5. Torjesen I. Covid-19: NICE advises against using NSAIDs for fever in patients with suspected cases. BMJ. 2020;369:m1409. Published 2020 Apr 6. doi:10.1136/bmj.m1409
6. Société française d'anesthésie et de reanimation. Recommandations SFAR / SFETD sur les AINS. Version 30-03-2020 https://sfar.org/download/recommandations-sfar-sfetd-sur-les-ains/?wpdmdl=25767&refresh=5ec3a7c3705d51589880771
7. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 May 7]. Therapie. 2020;S0040-5957(20)30092-5. doi:10.1016/j.therap.2020.05.003
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracetamol : https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol
9. Schell-Chaple HM, Liu KD, Matthay MA, Sessler DI, Puntillo KA. Effects of IV Acetaminophen on Core Body Temperature and Hemodynamic Responses in Febrile Critically Ill Adults: A Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. juill 2017;45(7):1199-207.
10. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. N Engl J Med. 3 déc 2015;373(23):2215-24.
11. Bikdeli B et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 15.doi: 10.1016.
12. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. Thromb Haemost. 2020;120(6):937-948. doi:10.1055/s-0040-1710019).
13. Société française d'anesthésie et de réanimation. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase. https://sfar.org/download/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase
14. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288. doi:10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00007
15. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018;2(22):3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954 ;

16. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817

17. Thachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum [published online ahead of print, 2020 May 21]. Anaesthesia. 2020;10.1111/anae.15141. doi:10.1111/anae.15141

18. Poissy J et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020 Apr 24. doi: 10.1161

19. Venclauskas L, Maleckas A, Arcelus JI; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the obese patient. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(2):147-153. doi:10.1097/EJA.0000000000000703

20. Neumann I, Rada G, Claro JC, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156(10):710-719. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00421

21. Avis du HCSP du 18 mai 2020 relatif à la prescription d'anti-infectieux dans le Covid-19 : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849

22. Avis HCSP du 8 avril 2020 relatif à la prise en charge à domicile ou en structure de soins des cas de COVID-19 suspectés ou confirmés : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=793

23. Avis HCSP du 31 mars 2020 relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de COVID-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790

24. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(1):83-98. doi:10.1016/j.accpm.2017.11.006

25. Damle B et al. Clinical pharmacology prespectives on the antiviral activity of azithromycin. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 17. doi: 10.1002/cpt.1857.

26. Lee N, Allen Chan KC , Hui D et al Effects of Early Corticosteroid Treatment on Plasma SARS-associated Coronavirus RNA Concentrations in Adult Patients. J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):304-9. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006.

27. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13.

28. Fadel R, Morrison AR, Vahia A et al. Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19.Clin Infect Dis. 2020 May 19:ciaa601. doi: 10.1093/cid/ciaa601

29. Meijvis et al. Lancet 2011 Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet. 2011 Jun 11;377(9782):2023-30. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60607-7.

30. Blum et al. Lancet 2015). Blum CA, Nigro N, Briel M et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Apr 18;385(9977):1511-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8.

31. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

32. Villar J, Ferrando C, Martínez D et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.

33. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015 Oct 6;163(7):519-28. doi: 10.7326/M15-0715

34. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA.The effect of corticosteroids on m ortality of patien ts with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019 Mar 27;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.

35. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 24;2(2):CD010406. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.

36. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The Effect of Corticosteroid Treatment on Patients With Coronavirus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis J Infect. 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30191-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.

37. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 15 2018;197(6):757-67. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC

38. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):57. Published 2020 Apr 28. doi:10.1038/s41392-020-0158-2

39. Site de l'Organisation mondiale de la santé. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Patient management https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management

40. Recommandations IDSA : Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa478. doi:10.1093/cid/ciaa478 [Accès le 21/07/2020]

41. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. Chest. 2005 Jun;127(6):2119–24.

42. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. Antiviral Res. 2017;143:142–50.

43. Park WB, Jun KI, Kim G, Choi J-P, Rhee J-Y, Cheon S, et al. Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome. J Korean Med Sci. 2018 Jun 11;33(24):e169.

44. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1968–77.

45. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 15;192(2):e3-19.

46. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. Rev Mal Respir. 2017 Oct;34(8):900–68.

47. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2655–66.

48. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9):708–19.

49. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 27;380(26):2518–28.

50. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 31;381(18):1718–27.

51. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb;8(2):147–57.

52. Marini J, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. JAMA. 2020 Apr 24 doi: 10.1001/jama.2020.6825. Online ahead of print

53. Papazian L, Aubron C, Brochard L. Formal guidelines: management of acuterespiratory distress syndrome. Intensive Care. 2019 Jun 13;9(1):69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.

54. Guérin C, Reignier J, Richard JC. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103. Epub 2013 May 20.

55. Lopinavir/ritonavir. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292147.htm

56. Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, et al. Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care. 2020;10(1):63.

57. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1

58. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810

59. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, Alzahrani NA, Alanazi AA, Memish ZA. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: A cohort study. Travel Med Infect Dis. 2019 May - Jun;29:48-50.

60. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 19 mars 2020.

61. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 21 2020;369:m1443.

62. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. sept 2006;3(9):e343.

63. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis. 15 déc 2015;212(12):1904-13.

64. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 24 2020;117(12):6771-6.

65. Wu Z, McGoogan JM. 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. 24 févr 2020.

66. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. 27 avr 2020.

67. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 10 avr 2020.

68. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 23 avr 2020;191:9-14.

69. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 1 mai 2020;

70. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 1 mai 2020.

71. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 1 mai 2020.

72. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Feb 4.

73. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 10 avr 2020

74. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301

75. Beigel JH. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

76. EMA Press release « EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation » 11th May 2020, disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation

77. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Remdesivir, résumé des caractéristiques du produit. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a80939b5d11dab7d1ba2091096ab1754.pdf

78. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 16 2020;395(10236):1569-78.

79. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282

80. Avis du HCSP du 23 mars 2020 relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785

81. Li Y et al.. Efficacité et sécurité du Lopinavir/ritonavir ou arbidol chez patients hospitalisés. Pré-print https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984

82. Yan D et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040832

83. Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. BMC Infectious Diseases 2018;18(1):331.

84. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). BioScience Trends 2020;14(1):69-71

85. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. Journal of Infection 2020.

86. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study. Clinical Microbiology and Infection 2020.

87. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104786. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104786

88. Chen C. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Med Rxiv https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432

89. Avis HCSP du 27 avril 2020 relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815

90. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. N Engl J Med 2016 January 6;374(1):33-42.

91. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine 2019;7(11):941-50.

92. Li L et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.10044

93. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost 2020 April 21.

94. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. Radiology 2020 April 23;201561.

95. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S+, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology 2020 April 23;201544.

96. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infectious Diseases 2020 March 21;7(3).

97. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. Journal of Infection 2020.

98. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0) [32192578].

99. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. Eur J Intern Med. 2020;76:43-49. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.021

100. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. Crit Care Med. 2016;44(2):275-281. doi:10.1097/CCM.0000000000001402)

101. Cavalli, G. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. (2020) The Lancet Rheumatology. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2

102. Huet et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet rhumato. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8

103. Hung IFN et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31042-4 . On line May 8 Lancet

104. Chen Y et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia: results of a randomized, open-labeled prospective study. Lancet Infect Dis. THELANCETID-D-20-02495

105. Wu J et al. Systemic corticosteroids IV show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. MedRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20097709

106. Fernandez-Cruz et al. impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality : a retrospective controlled cohort study. T2 - Antimicrobial agents and chemotherapy. doi:10.1128/AAC.01168-20

107. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(8):3416-3421. doi:10.1128/AAC.01509-08

108. Tan YW, Yam WK, Sun J, Chu JJH. An evaluation of Chloroquine as a broad-acting antiviral against Hand, Foot and Mouth Disease. Antiviral Res. 2018;149:143-149. doi:10.1016/j.antiviral.2017.11.017) [29175128], Zika virus

109. Li C, Zhu X, Ji X, et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. EBioMedicine. 2017;24:189-194. doi:10.1016/j.ebiom.2017.09.034

110. Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Res. 2013;23(2):300-302. doi:10.1038/cr.2012.16

111. Paton NI, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2011 Sep;11(9):655.

112. Tricou V, Minh NN, Van TP, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults [published correction appears in PLoS Negl Trop Dis. 2012 Jun;6(6)). ou du chikungunya

113. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. Viruses. 2018;10(5):268. Published 2018 May 17. doi:10.3390/v10050268

114. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005;2:69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69

115. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. Lancet Infect Dis. 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5).

116. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016;123(6):1386-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058 ;

117. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237

118. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. Int J Infect Dis. 2020;97:396-403. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099

119. Barbosa J. et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. Submitted to the New England Journal of Medicine

120. Magagnoli J. et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. /doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920

121. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020;369:m1844. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1844

122. Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State.JAMA. doi:10.1001/jama.2020.8630. Published online May 11, 2020

123. Yu B, Wang D W, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1

124. Gautret JC 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

125. Borba MGS et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424]

126. Chen Z .et al. Efficacity of HCQ. Med Rxiv 03.22.20040758v3 2020 https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758

127. Huang M et al Treating COVID 19 with Chloroquine. Journal of Molecular Cell Biology, mjaa014, https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014

128. Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: trial. Pré-print. https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558]

129. Lagier J-C, et al. , Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective

analysis, Travel Medicine and Infectious Disease (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791.)

130. Réseau francais des centres régionaux de pharmacovigilance, accessible sur https://www.rfcrpv.fr/hydroxychloroquine-et-azithromycine/ (consulté le 28/07/2020)

131. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. Antiviral Res. 2013;99(3):301-306. doi:10.1016/j.antiviral.2013.06.002

132. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. Biochem J. 2012;443(3):851-856. doi:10.1042/BJ20120150

133. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral Res. 2020;177:104760. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

134. Caly J, Druce JD, catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020 Apr 3;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787].

135. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. Clin Pharmacol Ther. 2020;10.1002/cpt.1889. doi:10.1002/cpt.1889

136. Pizzorno A, Terrier O, Nicolas de Lamballerie C, et al. Repurposing of Drugs as Novel Influenza Inhibitors From Clinical Gene Expression Infection Signatures. Front Immunol. 2019;10:60. Published 2019 Jan 29. doi:10.3389/fimmu.2019.00060

137. Pizzorno A, Padey B, Julien T. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. https://doi.org/10.1101/2020.03.31.017889

138. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. Journal of Infection 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017

139. Site du gouvernement du Royaume-Uni. https://www.gov.uk/government/news/selected-nhs-patients-to-access-coronavirus-treatment-remdesivir [Accès le 15/06/2020]

140. Site de l'Organisation mondiale de la santé. Clinical management of COVID-19. Interim guidance, 18 may 2020 https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19

141. Recommandations du NHS. https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment [Accès le 15/06/2020]

142. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf [Accès le 15/06/2020]

143. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_remdesivir.pdf [Accès le 15/06/2020]

144. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_LOPINAVIR-RITONAVIR_KALETRAMC_.pdf [Accès le 15/06/2020]

145. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf [Accès le 15/06/2020]

146. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html [Accès le 15/06/2020]

147. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097833/pdf/idr-12-1-8543.pdf [Accès le 15/06/2020]

148. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html [Accès le 15/06/2020]

149. Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research (2020) 7:4 https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6

150. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf [Accès le 02/07/2020]

151. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. , https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/kaletra_et_covid-19.pdf [Accès le 16/07/2020]

152. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r_et_covid-19_v1.6.pdf [Accès le 16/07/2020]

153. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anakinra_emapalumab_inhibiteurs_jak_et_covid-19.pdf [Accès le 15/06/2020]

154. https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0

155. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Published Online June 4, 2020 https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31324-6

156. https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf

157. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-Covid-19-treatments

158. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. J Clin Invest. 2020;140200. doi:10.1172/JCI140200

159. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/dexamethasone_et_covid-19.pdf

.

Troisième partie : Covid-19: Prise en charge (fiches pratiques)

1 Quel bilan d'entrée et quelle surveillance ?

1.1 Patients hospitalisés

1.1.1 Bilan d'entrée

a) Clinique

Ce bilan est focalisé sur les éléments spécifiques au Covid-19, le bon sens clinique habituel devant prévaloir dans la prise en charge des patients.

Anamnèse :

- Recherche des antécédents, avec, en particulier la recherche exhaustive des facteurs de risque de forme grave (cf Avis).
- Analyse des conditions de vie, avec évaluation des éléments concernant la possibilité ou non d'un confinement à domicile.
- Recherche d'une exposition éventuelle : zone géographique, contact avec cas confirmés de Covid-19, exposition à risque.
- Date de début des symptômes (signes fonctionnels à J1).

Examen clinique

- Exhaustif systématique, compte tenu de la physiopathologie complexe et rapidement très systémique et microvasculaire du Covid-19 et son spectre clinique très large.
- L'indice de masse corporelle est un élément pronostic clé.
- L'évaluation clinique de l'hématose nécessite de mesurer, parmi les paramètres vitaux, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène (SpO_2) en air ambiant, quelle que soit la fréquence respiratoire.

b) Bilan biologique d'entrée :

A visée diagnostique de SARS-CoV-2

- PCR SARS-CoV-2 sur écouvillon naso-pharyngée initiale, avec quantification de la charge virale (nombre de ct).
- En cas de RT-PCR naso-pharyngée négative et contexte clinique très évocateur :
  - Réaliser un prélèvement profond (aspiration trachéale).
  - Indication de tomodensitométrie thoracique

A visée pronostique et de surveillance :

- NFS, plaquettes ;
- ionogramme sanguin, urée, créatinine, bandelette urinaire,
- calcémie, phosphorémie,
- bilan hépatique, CPK, LDH, albumine, TP, TCA,
- troponine
- CRP, fibrinogène, D. dimères
- gazométrie artérielle systématique si fréquence respiratoire >24 ou $SpO_2 < 95$ %
- béta HCG si femme jeune
- sérologies VIH, VHB et VHC de dépistage
- hémocultures si fièvre
- PCR multiplex naso-pharyngée et antigénurie légionelle et pneumocoque pour recherche de co-infections si pneumonie hypoxémiante

A visée de recherche :

- prélèvement sanguin en fonction de l'inclusion à des études de type cohorte et/ou essai clinique randomisé.
- En respectant les textes réglementaires.

c) Autres explorations complémentaires :

- ECG systématique,
- TDM thoracique d'entrée systématique,
- en cas de signes neurologiques centraux : tomodensitométrie cérébrale.

1.1.2 Projet thérapeutique

- Rapidement déterminer le projet thérapeutique de chaque patient.
- Pour anticiper la conduite à tenir en cas d'aggravation :
  - soit appel du réanimateur ?
  - soit limitation avec soins maximum en salle (jusqu'à oxygénothérapie à haut débit) ou soins de confort.
- L'avis collégial doit être notifié dans le dossier, avec le nom des différents médecins ayant participé à la prise de décision (réanimateur, médecin habituel du patient, médecin de soins palliatifs…).

1.1.3 Suivi clinique et paraclinique systématique au cours des premières semaines de l'infection :

Outre le suivi clinique QUOTIDIEN du patient hospitalisé, seront réalisés les examens complémentaires suivants.

a) Entre le 7ème et le 9ème jour

- Clinique (idem bilan initial) ;
- biologie NFS, plaquettes ;
- ionogramme sanguin, urée, créatinine,
- calcémie, phosphorémie,
- bilan hépatique, CPK, LDH, albumine, TP, TCA,
- troponine
- CRP, fibrinogène, D. dimères
- gazométrie artérielle systématique si fréquence respiratoire >24 ou SpO_2 < 95%
- TDM thoracique si TDM initiale réalisée à moins de 4 jours des signes fonctionnels.

b) Entre le 14ème et le 15ème jour

- clinique (idem bilan initial) ;
- Biologie biologie NFS, plaquettes ;
- ionogramme sanguin, urée, créatinine,
- calcémie, phosphorémie,
- bilan hépatique, CPK, LDH, albumine, TP, TCA,
- troponine
- CRP, fibrinogène, D dimères
- gazométrie artérielle systématique si fréquence respiratoire >24 ou SpO_2 < 95% ;
- PCR SARS-CoV2 sur écouvillon naso-pharyngée (nombre de CT) uniquement si elle conditionne la sortie, en prévenant la virologie ;
- TDM thoracique si place disponible (non prioritaire).
-

c) Vers le 35ème jour

- clinique (idem bilan initial) ;
- biologie en fonction de la clinique.

d) Prise en charge en cas d'aggravation respiratoire au cours du suivi :

- ECBC (culture mais pas d'examen direct) sur expectoration ou aspiration bronchique ;
- possibilité de réaliser une PCR respiratoire multiplex semi-quantitative ;
- possibilité de contrôler la RT-PCR NP SARS-CoV-2.

1.1.4 Suivi clinique et paraclinique systématique au décours de l'infection à distance M3 et M6 :

Savoir rester vigilant à la possibilité, même au-delà de 30 jours d'évolution, de rebond clinique en lien avec le SARS-CoV-2 et/ou manifestations dysimmunitaires et microvasculaires.

- bilan clinique (idem bilan initial) ;
- bilan biologique (en fonction de la présentation clinique) ;
- nouvelle RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé
- tomodensitométrie thoracique non injectée low-dose ;
- exploration fonctionnelle respiratoire.

1.2 Patients ambulatoires

1.2.1 Régulation téléphonique et téléconsultation

Lors de l'échange par téléphone ou en vidéo on recherchera :

- Les antécédents, avec, en particulier la recherche exhaustive des facteurs de risque de forme grave (cf Avis HCSP).
- Analyse des conditions de vie, avec évaluation des éléments concernant la possibilité ou non d'un confinement à domicile.
- Recherche d'une exposition éventuelle : zone géographique, contact avec cas confirmés de Covid-19, exposition à risque.
- Date de début des symptômes (signes fonctionnels à J1).
- Recherche d'une tachypnée perceptible lors de la conversation
- Aspect général du patients, coloration de la peau, sueurs, vigilance (vidéo)

L'existence de solutions numériques permettant une téléconsultation ne doit pas faire différer l'examen clinique du patient lorsque le médecin l'estime nécessaire.

1.2.2 Signes d'alerte de gravité

a) Signes d'alerte : indications d'hospitalisation car en faveur d'une possible aggravation d'évolution très rapide

Critère majeur

- Saturation en oxygène mesurée avec une oxymétrie de pouls (Sp02) < 95% en air ambiant (en l'absence d'une affection respiratoire chronique) ;

Autres critères

- polypnée (fréquence respiratoire > 24 cycles /minute au repos) ;

- pression artérielle systolique < 100 mm Hg (en l'absence de prise d'antihypertenseurs).
- altération brutale de l'état général ou de la vigilance chez le sujet âgé ;

b) **Signes de gravité** : indications d'appel au SAMU-Centre 15

- SpO_2 < 90 % en air ambiant ;
- polypnée (fréquence respiratoire) > 30 cycles /min ;
- pression artérielle systolique < 90 mm HG ;
- altération de la conscience, confusion, somnolence.

1.2.3 Au terme de l'évaluation par téléphone ou par tout autre mode de téléconsultation trois éventualités sont possibles :

1) le tableau clinique permet de proposer des conseils (mesures barrières, traitement symptomatique) et de mettre en place une solution de surveillance régulière (cf. infra) ;
2) une évaluation clinique ambulatoire (avec mesures de protections adéquates pour le soignant) est nécessaire pour effectuer un examen clinique
3) une hospitalisation en urgence est indiquée, nécessitant un appel au Samu – centre 15 dans les situations où on retrouve un des signes d'alerte. La tachypnée perceptible lors de la conversation téléphonique est un élément d'alerte supplémentaire.

1.2.4 L'examen clinique :

- **Recherche des signes d'infection respiratoire basse :**
  Fièvre, toux, signes auscultatoires (localisés ou diffus) bien qu'inconstants, fréquence respiratoire > 20 cycles /minute et fréquence cardiaque > 100 /mn ;
- Mesure la SpO_2 ;
- Mesure la PA ;
- Recherche une confusion ;
- Examine l'aspect de la peau : pâleur, cyanose, sueurs ;
- Recherche une altération de l'état général ;
- Calcule l'indice de masse corporelle ;
- Recueille d'autres signes fonctionnels et cliniques à la recherche d'un diagnostic alternatif (pyélonephrite …)

1.2.5 Le bilan biologique est limité en ambulatoire:

a) **PCR SARS-CoV2 sur écouvillon naso-pharyngée :**

- diagnostic de certitude. La sensibilité de ce test varie selon la qualité du prélèvement et la période dans l'histoire naturelle de l'infection. La quantification de la charge virale (nombre de ct) n'est pas réalisée dans les laboratoires de ville ;
- en cas de RT-PCR naso-pharyngée négative et contexte clinique très évocateur il est indiqué d'effectuer un second prélèvement pour un nouveau test ;
- l'isolement du patient est débuté en attente du résultat.

b) **Sérologie : indications**

- diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif ;
- diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signes de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes.

c) **Autres examens biologiques : indications**

- dans le cadre d'un bilan de décompensation d'une pathologie pré-existante ((diabète, insuffisance rénale…) ;
- dans le cadre d'un bilan de gravité. Sont associées de façon significative aux formes graves de Covid-19 : une lymphopénie < 800/mm3, une thrombopénie < 150 000/mL, une hyperleucocytose à polynucléose, et une augmentation des D-dimères. Toutefois, ces examens ne sont pas recommandés en routine dans les formes modérées de Covid-19. Leur indication et leur liste doivent être discutés en fonction de la clinique et du contexte de prise en charge.

1.2.6 Prise en charge thérapeutique

Aucun traitement antiviral spécifique n'est actuellement recommandé en ambulatoire en dehors d'essais cliniques.

a) **Patient atteint de Covid-19 sans signe de gravité et sans pneumonie**

- suivi clinique par le spécialiste en médecine générale. Réévaluation entre J6 et J12. Port de masque anti projection pendant 14 jours et appel du centre 15 en cas d'apparition de symptômes de gravité ;
- restriction de tout contact avec des patients à risque de forme grave de Covid-19
- surveillance renforcée pour les patients à risque de forme grave avec la possibilité d'une aide au suivi via différentes applications numériques
- traitements médicamenteux symptomatiques (paracétamol en cas de fièvre ou de douleurs en évitant un surdosage par prise ou par jour) ;
- éviter les lavages des cavités nasales ;
- AINS à proscrire ainsi que les corticoïdes (les patients sous corticothérapie au long cours doivent la continuer)

b) **Patient atteint de Covid-19 avec pneumonie, sans signe de gravité, avec ou sans facteurs de risque de forme grave,**

- suivi clinique par le spécialiste en médecine générale. Réévaluation à 48 H puis entre J6 et J12. Port du masque anti projection pendant 14 jours. Appel du centre 15 en cas d'apparition de symptômes de gravité ;
- éviter tout contact avec des patients à risque de forme grave de Covid-19
- traitement médicamenteux symptomatique (paracétamol en cas de fièvre ou de douleurs en évitant un surdosage journalier ou par prise) ;
- éviter les lavages des cavités nasales ;
- les AINS doivent être proscrits ainsi que corticoïdes (les patients sous corticothérapie au long cours doivent la continuer) ;

- En cas de Covid-19 confirmé, il n'y a pas d'indication à prescrire ou poursuivre une antibiothérapie en l'absence de foyer infectieux bactérien. Si une antibiothérapie a été prescrite en attendant les résultats de la recherche de SARS-CoV-2, celle-ci devra être arrêtée sauf en cas d'infection bactérienne associée documentée.

c) Indication d'une oxygénothérapie (à domicile avec ou sans HAD ou en EHPAD)

- dans le cadre de soins de support ;
- dans le cadre de soins palliatif chez un patient non hospitalisé, après discussion collégiale et avec le patient ou son représentant (si des directives anticipées ont été émises) en raison de son état clinique ;
- à la sortie d'hospitalisation d'un patient dont l'état est stable. Un sevrage progressif de l'oxygénothérapie peut être réalisé en ambulatoire, en EHPAD voire en HAD selon les ressources en personnels disponibles sur le territoire.

d) Traitements associés pour les personnes âgées ou alitées à domicile ou en EHPAD

- prévention du risque thromboembolique de type HBPM (héparine de bas poids moléculaire), selon les recommandations actuelles (adaptation au débit de filtration glomérulaire) ;
- éviter tout arrêt d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire dans le contexte infectieux car risque important d'évènements cardiovasculaires ;
- assurer une hydratation correcte avec perfusion sous cutanée ou intraveineuse dès lors que le patient est polypnéique et/ou fébrile et/ou hors d'état de s'hydrater seul. Réévaluer quotidiennement l'état d'hydratation ;
- assurer, si possible, une mobilisation précoce même si une oxygénothérapie est en cours avec intervention du kinésithérapeute dès le 3ème jour d'alitement (mobilisation active au lit puis marche) ;
- lutter contre les troubles de déglutition fréquents en cas de pneumonie ; hydratation et soins de bouche ;
- adapter les traitements antihypertenseurs à l'état hémodynamique des patients. Arrêt des antihypertenseurs dès que la pression artérielle systolique est inférieure à 140 mm Hg ;
- contrôler quotidiennement la diurèse, le transit intestinal et les douleurs, et adapter les traitements en cours ;
- prévenir le syndrome d'immobilisation et évaluer le risque d'escarres ;
- contrôler les facteurs aggravant le syndrome confusionnel.

1.2.7 Mesures visant à diminuer la transmission du virus

a) Prescription d'un arrêt de travail

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent être mis en arrêt de travail de droit commun (maladie professionnelle pour les professionnels de santé) pour une durée recouvrant au moins la durée recommandée avant la levée de confinement (durée minimale d'éviction).

- Au moins 7 jours après le début des signes cliniques et 2 jours sans fièvre ni dyspnée (ou retour à l'état respiratoire antérieur au Covid-19) en l'absence de facteurs de risque de Covid-19 grave ;
- Au moins 9 jours et après le début des signes cliniques et 2 jours sans fièvre ni dyspnée (ou retour à l'état respiratoire antérieur au Covid-19) chez les personnes immunodéprimées ;
- En pratique, en cas de Covid-19 confirmé ou suspecté, la durée de l'arrêt de travail **est laissée à l'appréciation du praticien en fonction du tableau clinique et de la situation du patient ;**
- **En cas de reprise de l'activité professionnelle, les mesures barrières et de distanciation** physique doivent être respectées.

b) **Signalement du cas via l'application « Contact COVID » d'amelipro (CPAM ameli.fr)**

- Après consentement du patient
- En vue du « contact-tracing » : le patient sera contacté par des professionnels de santé en charge de la recherche de cas-contacts et de l'évaluation des conditions d'isolement.
- En attendant le médecin en charge du patient doit l'informer des modalités d'isolement (y compris dans l'attente des résultats du test) et du respect strict des mesures barrières destinées à prévenir une éventuelle transmission du virus au sein de la famille
- Il peut lui même initier sans délai la réalisation de tests RT-PCR dans l'entourage du cas dont il a connaissance, en particulier pour les personnes contacts à risque de forme grave.

1.2.8 Modalités de surveillance

- La fréquence de la surveillance est à l'appréciation du spécialiste en médecine générale selon l'évaluation clinique, l'existence de facteurs de risque de Covid—19 grave et la situation du patient (compréhension des conseils, environnement familial et social, capacité à utiliser un outil numérique).
- Cette surveillance doit être renforcée notamment lors de la 2e semaine d'évolution, entre **J6 et J12** du début des symptômes. Il est possible de recourir à des applications numériques lorsque l'état du patient l'autorise (COVIDOM…).
- L'examen de choix dans la surveillance est la mesure de la saturation en oxygène pour évaluer une aggravation éventuelle. Pour rappel il est signalé des situations d'hypoxie sans dyspnée ressentie.
- Les autres paramètres importants sont :
  - La fréquence respiratoire ;
  - La pression artérielle ;
  - La fréquence cardiaque ;
  - L'état général du patient et sa vigilance.
- Cette surveillance peut être réalisée :
  - soit par le médecin équipé d'un oxymètre de pouls
  - soit par un(e) infirmier(e) de ville équipé(e) oxymètre de pouls

    - soit selon l'organisation territoriale des soins et les ressources en professionnels de santé
- Personnes à surveiller
    - Tous les patients doivent être surveillés à la 2e semaine d'évolution (J6-J12) mais il est nécessaire d'apporter une attention particulière aux :
    - patients avec facteurs de risque de formes graves de Covid-19 ;
    - patients avec des pathologies chroniques non listées, à ce jour, comme à risque de forme grave de Covid-19 ;
    - patients précaires ou isolés ;
    - patients ayant une symptomatologie bruyante, sans signe d'alerte de gravité (asthénie intense, fièvre élevée, fréquents épisodes de toux, diarrhée profuse etc..)

2 Quels tests virologiques pour le diagnostic ?

2.1 Indications de la RT-PCR

- A visée diagnostique et thérapeutique :
  - Toute personne présentant des signes cliniques évocateurs du Covid-19, quelles que soient les modalités de prise en charge : hospitalière, en ambulatoire ou en établissements médico-sociaux (EMS).
  - Suivi de l'excrétion virale chez les patients ayant présenté une forme grave d'emblée ou secondairement.
  - Suivi de l'excrétion virale pour guider le traitement en réanimation.
- A visée diagnostique et épidémiologique
  - Toute personne contact à risque d'un cas confirmé 7 jours après le dernier contact avec le cas et si le cas et la personne contact ont été séparées durant ces 7 jours ([31] stratégie du contact-tracing : réf SpF : CAT devant un cas possible d'infection SARS-CoV-2, mise à jour 07/05/2020).
- A visée préventive
  - Donneurs d'organes, de tissus ou de cellules souches hématopoiétiques.
  - Patients asymptomatiques 24 heures à 48 heures avant une hospitalisation (cf. chapitre prévention du rapport) :
    - présentant une comorbidité à risque de forme grave de Covid-19 ;
    - bénéficiant de gestes invasifs (chirurgie programmée avec exposition ou ouverture des voies respiratoires, chirurgie majeure à risque opératoire ou post-opératoire) ou de thérapies (chimiothérapie neutropéniante) pour lesquelles la survenue de Covid-19 pourrait avoir des conséquences graves ;
    - ayant été en contact avec un cas de Covid-19 avéré dans les 7 jours précédents l'hospitalisation.
  - Exploration de portage de SARS-CoV-2 au sein de collectivités fragilisées et fermées (dont EMS, Établissements pour handicapés),
  - avant le départ en voyage vers certains pays.

2.2 Indication de la sérologie

- Enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique ;
- Diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, en cas de tableau clinique ou scanographique évocateur et de RT-PCR négative ;
- Diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes ;
- Diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif ;
- Diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signes de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes ;

- Diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signes de gravité diagnostiqué cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR et ce depuis la mise en place de la phase 2 (à partir de la semaine 10 2020) ;
- Détection d'AC chez les professionnels soignants non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale ;
- La détection d'AC chez les personnels d'hébergement collectif non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale (les établissements sociaux et médico sociaux : EHPAD, foyers d'hébergements pour adultes et enfants en situation de handicap, centres d'accueil de migrants, etc. ; les prisons ; les casernes militaires et des pompiers ; les résidences universitaires ; les internats.

2.3 Interprétation des examens virologiques dans le cadre du contact tracing ou du dépistage systématique

2.3.1 Chez une personne sans antécédents de Covid-19 : voir fiche technique 1

2.3.2 Chez une personne ayant des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 documentés : voir fiche technique 2

2.3.3 Chez une personne ayant des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 non documentés par la recherche de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR (test moléculaire non réalisé au moment de l'épisode initial) :

- Réaliser un diagnostic sérologique de rattrapage de détection des IgG ou des Ig totales anti-SARS-CoV-2 par des techniques immuno-enzymatiques.

→ Si le résultat est positif
La détection des Ac par ce type de technique témoigne d'un contact avec le SARS-CoV-2 mais le caractère protecteur de ces Ac ne peut être déterminé..
- Ne pas placer la personne en quatorzaine
- Lui recommander de respecter les mesures barrières (gestes barrières, distance physique, hygiène des mains, port de masque).

→ Si le résultat est négatif
L'absence d'Ac ne permet pas d'affirmer que la personne n'a pas été en contact avec le virus SARS-CoV-2 (défaut de sensibilité de la trousse sérologique utilisée). On ne peut donc pas conclure. Le contact est considéré comme à risque. Par précaution, il est recommandé de placer la personne contact en quatorzaine.

2.3.4 Chez une personne (dépistage systématique) ou contact à risque avec des antécédents personnels d'infection documentée à SARS-CoV-2, la conduite à tenir lorsque cet antécédent remonte à un délai de plusieurs mois (mais à ce jour indéterminé) ne peut-être documentée en l'absence de donnée scientifique disponible.

Pour la conduite à tenir vis-à-vis des contact d'un cas de Covid-19, consulter le site du ministère : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_personne_contact.pdf

Fiche technique 1 : Dans le cadre de dépistage systématique ou de contact-tracing (personne asymptomatique) <u>sans</u> ATCD d'infection documentée à SARS-CoV-2

Profil virologique de la personne (dépistage ou contact-tracing)		Probabilité de contagiosité	Mise en œuvre du Contact-tracing	Isolement de la personne (identifiée dans le cadre d'un dépistage systématique)	Quatorzaine du contact à risque (identifié dans le cadre du contact-tracing)	Commentaires
ARN SARS CoV-2 par RT-PCR	Ac anti SARS CoV-2 Ig G ou Ac Totaux*					
+	+	Faible mais possible dans les 10 jours précédents la date de réalisation des tests	Oui recherche des contacts en remontant jusqu'à 10 jours précédant le(s) prélèvement(s) virologique(s)	Non dès lors que on est au-delà de 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Non dès lors que on est à 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Délai de 10 jours dans la mise en œuvre du contact tracing tient compte de: - durée de contagiosité, - faisabilité -intérêt de documenter les cas groupés
+	-	Possible	Oui recherche des contacts en remontant jusqu'à 10 jours précédant le(s) prélèvement(s) virologiques	oui : 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Oui : 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Délai de 10 jours dans la mise en œuvre du contact tracing tient compte de: - durée de contagiosité, - faisabilité -intérêt de documenter les cas groupés
-	+	négligeable	non	non	non	
-	-	non	non	non	oui : pendant 7 à 14 jours suivant la date de réalisation de RT-PCR par rapport à la date d'exposition	

Fiche technique 2. Dans le cadre de dépistage systématique ou de contact tracing chez une personne asymptomatique <u>avec</u> des ATCD d'infection à SARS-CoV-2 (documenté par RT-PCR ou détection des Ac IgG anti–SARS-CoV-2) et considérée comme guérie.

ARN SARS CoV-2 par RT-PCR	Ac anti SARS CoV2 Ig G ou Ac Totaux*	Probabilité de contagiosité	Mise en œuvre du Contact-tracing	Isolement de la personne (identifiée dans le cadre d'un dépistage systématique)	Quatorzaine du contact à risque (identifié dans le cadre du contact-tracing	Commentaires
+	+	négligeable	non	non	Non	Excrétion intermittente ou prolongée d'ARN ? Faux positif ?
+	-	difficile à évaluer	Non à réévaluer en fonction d'investigations complémentaires	Non dès lors qu'on est au-delà de la durée d'isolement de l'épisode initial : de 7 jours ou 9 jours en cas d'immunosuppression	Non dès lors qu'on est au-delà de la durée d'isolement de l'épisode initial : de 7 jours ou 9 jours en cas d'immunosuppression Non en attendant les résultats d'investigations complémentaires ou du contexte	Situation probablement rare et complexe A interpréter au cas par cas (délais depuis la guérison antérieure, profil immunitaire, l'absence de détection des Ac ne signifie pas l'absence d'immunité (rôle de l'immunité cellulaire) Excrétion intermittente ou prolongée d'ARN ? Retester le même échantillon et des échantillons ultérieurs prélevés entre J3 et J10 pour la RT-PCR et à partir de J15 pour la sérologie
-	+	négligeable	non	non	non	
-	-	non	non	Non	non	Situation probablement rare et complexe A interpréter au cas par cas (délais depuis la guérison antérieure, profil immunitaire, l'absence de détection des Ac ne signifie pas l'absence d'immunité (rôle de l'immunité cellulaire)

3 Place de l'imagerie pour le diagnostic initial ? le bilan lésionnel ? le suivi ?

Indications des examens d'imagerie médicale dans le Covid-19

3.1 Radiographie thoracique :

Non indiquée dans le cadre du dépistage

3.2 Tomodensitométrie thoracique

Le scanner thoracique est indiqué pour guider la prise en charge et le suivi des symptômes pulmonaires chez un patient suspect ou atteint du Covid-19 :

- dépistage chez les patients dont la situation clinique requiert une hospitalisation
- au moindre doute d'embolie pulmonaire associée ;
- suivi en cas d'aggravation secondaire des symptômes ou en réanimation (évaluation de l'extension de la pneumopathie, évolution vers un tableau de détresse respiratoire aiguë, risque de complication thromboembolique, apparition d'un pneumothorax sous ventilation, etc.) ;
- pour les patients ayant une forme plus importante de Covid-19 avec nécessité d'une hospitalisation, un scanner thoracique de contrôle sans injection est utile pour rechercher une évolution fibrosante ;
- au décours de la maladie, si le patient reste ou redevient symptomatique, un scanner thoracique est recommandé, avec ou sans injection selon la clinique et la biologie.

En revanche cet examen ne présente pas d'intérêt :

- à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité pour le diagnostic du Covid-19 ;
- Pour les patients ayant fait une forme légère ou modérée de Covid-19.

4 Quels critères de levée d'isolement ?

Synthèse :

Les patients ambulatoires pauci-symptomatiques peuvent avoir des charges virales aussi élevées que les patients symptomatiques, et leur réponse humorale peut être différée en comparaison aux patients hospitalisés avec forme grave.
Il n'existe pas de valeur seuil de charge virale en deçà de laquelle l'absence de transmission puisse être affirmée.

Il est important de rappeler que la détection d'ARN viral du SARS-CoV-2 ne signifie pas infectiosité, sauf en cas d'isolement de virus cultivable à partir des échantillons.

Le HCSP a pris connaissance de l'actualisation des recommandations de l'ECDC, des critères de levée de confinement des CDCs des États-Unis, de l'Allemagne (Robert Koch Institut – 17/04/2020), et du Royaume-Uni.

Le HCSP recommande :

Critères de levée d'isolement

Dans l'état actuel des connaissances, les critères retenus pour autoriser la levée de confinement d'un patient cas confirmé de Covid-19 sont les suivants :

1. **Sortie à domicile**

   - **Patients avec forme ambulatoire de Covid-19 ou forme justifiant une hospitalisation hors réanimation**
     - **au moins 48 heures** après disparition de la fièvre vérifiée par une température rectale inférieure à 37,8°C en l'absence de toute prise d'antipyrétique depuis au moins 12 heures) et nette amélioration de l'état respiratoire définie par un besoin en oxygène inférieur ou égal à 2 L/mn pour maintenir une SaO_2 au repos supérieure ou égale à 95 % ;
     - **ET au moins au 8ème jour après le début des symptômes** (à défaut après la première RT-PCR positive) ;
     - **ET** application pendant les 7 jours suivants soit 14 jours au total des mesures barrières renforcées (celles recommandées pour la population générale + masque chirurgical, HDM, distanciation physique renforcée) en cas de sortie avant ce délai de 14 jours.

   - **Patients avec immunodépression ou forme grave de Covid-19 ayant justifié une hospitalisation en réanimation**
     - **au moins 48 heures** après disparition de la fièvre vérifiée par une température rectale inférieure à 37,8°C en l'absence de toute prise d'antipyrétique depuis au moins 12 heures) **ET** nette amélioration de l'état respiratoire définie par un besoin en oxygène inférieur ou égal à 2 L/mn pour maintenir une SaO_2 au repos supérieure ou égale à 95 % ;
     - **ET au moins au 10ème jour** après le début des symptômes (à défaut, après la première RT-PCR positive) ;

- **ET** application pendant les 14 jours suivants, des mesures barrières renforcées (masque chirurgical, HDM, distanciation physique).

2. **Transfert de patients avec Covid-19 en secteur de soins de suite et réadaptation gériatrique**

   - **au moins 48 heures** après disparition de la fièvre vérifiée par une température rectale inférieure à 37,8°C en l'absence de toute prise d'antipyrétique depuis au moins 12 heures) ET nette amélioration de l'état respiratoire définie par un besoin en oxygène inférieur ou égal à 2 L/mn pour maintenir une SaO_2 au repos supérieure ou égale à 95 % ;
   - En respectant un délai total par rapport au début des symptômes (à défaut de la première RT-PCR positive) pour l'application des mesures barrières variable selon le type de secteur.
     - secteur Covid+ pour des patients dont le transfert dans ces secteurs se situe entre **J10 et J24** du début des symptômes (ou à défaut de la PCR diagnostique),
     - secteur Covid guéri pour des patients dont le transfert dans ces secteurs se situe **à plus de J24** du début des symptômes (ou à défaut de la PCR diagnostique).
       - chambre individuelle ou double, ne dépendant que des comorbidités, et notamment neuro-cognitives, du patient,
       - si le patient est capable de suivre les consignes, une formation à la FHA lui est donnée,
       - sorties de chambre possibles avec masque chirurgical pour le patient s'il l'accepte et FHA à chaque fois qu'il entre ou sort de sa chambre,
       - rééducation motrice hors chambre possible avec masque chirurgical et FHA,
       - activités et repas en groupe possibles avec distanciation sociale d'au moins un mètre entre chaque patient).

3. **Patients atteints de Covid-19 (RT-PCR positive) mais asymptomatiques (voir également le chapitre 2 de cette 3ème partie)**

   7 jours révolus (9 jours en cas d'immunosuppression) après la première RT-PCR positive.

5 Quel suivi des patients après guérison ?

Le suivi est motivé par les possibles complications et séquelles (voir partie 1, chapitre 6)

Il semble important de pouvoir proposer :

1) **Une réévaluation respiratoire à court terme clinique et fonctionnelle et, selon le bilan une imagerie, et discuter d'un suivi à moyen et long terme. Ce suivi pourrait se faire selon les propositions de la société de pneumologie en langue française.**

a) **Patient ayant eu une infection possible ou prouvée pris en charge en ville**

Un premier bilan peut être réalisé chez le médecin généraliste, en particulier chez le patient dyspnéique.

Ce bilan est basé sur :

- l'évaluation de la dyspnée (limitation des activités par la dyspnée (ou sa modification), par exemple par l'échelle mMRC) ;
- mesurer la SpO_2 au repos. Le patient est à adresser au pneumologue si la SpO_2 est <96 % ;
- Eventuellement, sur la recherche d'une désaturation à l'effort, par exemple par un test de lever de chaise de 1 minute. Le patient sera à adresser au spécialiste en cas de désaturation à l'effort.

Selon les résultats de ce bilan, le patient sera adressé à un pneumologue pour un bilan clinique, fonctionnel (au minimum pléthysmographie, dans l'idéal par l'évaluation des échanges gazeux pulmonaires : DLCO et recherche de désaturation au cours d'un test d'exercice (TM6)), avec selon ce bilan, une gazométrie artérielle en air ambiant. Une imagerie sera proposée en fonction du bilan clinique et fonctionnel, **idéalement comparée à l'imagerie précedente lorsqu'il en a été réalisé une.**

b) **Patient ayant été hospitalisé**

Un <u>bilan systématique à 3 mois</u> paraît justifié pour l'ensemble des patients atteints de pneumopathie à SARS-CoV-2 sévère à très sévère (donc hospitalisé compte tenu d'une hypoxémie en unité conventionnelle ou en réanimation, comportant au minimum :

- une évaluation de la dyspnée ;
- un **scanner thoracique haute résolution, idéalement comparé au scanner initial lorsqu'il en a été réalisé un ;**
- des **épreuves fonctionnelles respiratoires** incluant une **pléthysmographie** et, si possible, une **mesure de la diffusion du CO ;**
- un **test de marche de 6 minutes avec oxymétrie** ;
- En **<u>cas de dyspnée ou de désaturation, au repos ou à l'effort, ou pour les patients les plus sévères</u>** (oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ventilation invasive)**, le bilan systématique à 3 mois pourra être complété par :**
  - une **gazométrie artérielle** au repos,
  - une **échocardiographie** avec recherche d'HTAP,
  - une **scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion**,
  - une **évaluation de la force des muscles respiratoires,**
  - une **épreuve d'effort de type EFX** avec mesure de la VO2 max,
  - une **exploration du sommeil,** en cas de symptômes évocateurs de syndrome d'apnée du sommeil ou d'hypoxémie inexpliquée,

- un **examen ORL** pour les patients trachéotomisés ou ayant eu une intubation oro-trachéale compliquée.

2) **Une évaluation de l'existence ou non d'évènements thromboemboliques pendant ou post-infection de manière à discuter la poursuite ou non de l'anticoagulation prophylactique ou curative qui aura pu être mise en place pendant l'hospitalisation.**

3) Une évaluation de l'état **psychologique** (anxiété, stress post traumatique notamment) et de la qualité de vie, pouvant s'appuyer sur l'utilisation de questionnaires dédiés selon les propositions des fiches pratiques de la HAS.

4) Une évaluation de la fonction thyroïdienne/thyréotrope et surrénalienne.

6 Quelles mesures contrôles à adopter en milieu hospitalier ?

FICHE TECHNIQUE PRISE EN CHARGE Quels critères de contrôle à l'admission des patients en milieu hospitalier ?	
Critères d'admission en zone de basse densité virale SARS-CoV-2	En cette période de déconfinement, l'organisation des soins et du parcours des patients doit permettre de protéger le système de santé afin qu'il reste capable de prendre en charge tous les patients qui relèveraient d'une hospitalisation (pour Covid-19 ou non), tout particulièrement en réanimation, de limiter la diffusion du virus en ES, EMS et cabinet médical et de protéger à la fois les professionnels de santé et les patients. Une réflexion globale doit être engagée pour réduire les durées de séjour, favoriser la prise en charge en ambulatoire et la récupération rapide après chirurgie, préciser la place des hôtels hospitaliers ou autres lieux d'accueil des patients. Le nombre de nouveaux patients hospitalisés pour Covid-19 diminue. Le nombre de patients guéris augmente, les secteurs Covid-19 se vident progressivement et sont prêts à accueillir de nouveaux patients après la reprise des activités médico-chirurgicales. L'appréciation de la capacité d'accueil effective du fait du grand nombre de chambres doubles dans les ES doit également être en permanence évaluée et définie. Certains patients, accompagnants et personnels peuvent être porteurs du virus sans être symptomatiques. Ils représentent un risque de contaminer personnels, patients et accompagnants.
Critères cliniques	Afin de limiter le risque de transmission du SARS-CoV-2, l'évaluation de la présence de signes cliniques évocateurs du Covid-19 est une étape importante à organiser en cette période de déconfinement partiel, quel que soit le mode d'entrée en milieu de soins (ex. hospitalisation conventionnelle, HDJ, consultation, cabinet libéral, etc.) (Réf. Avis du HCSP du 01 mai 2020). La présence de symptômes permet d'orienter la prise en charge du patient et éventuellement de l'annuler ou la reporter si possible, en prenant en compte le rapport bénéfice/risque pour le patient. Cette recherche de symptômes peut s'effectuer par questionnaire au moment de la prise de rdv ou au moment de la consultation par ex. Le questionnaire peut être rempli par le patient lui-même, par une infirmière ou par un médecin. Il conviendra de rappeler au patient l'importance du respect le plus strict des mesures barrières. Selon la situation, une prise de contact avec le patient 24 à 48 h avant l'admission ou le jour de l'admission pour s'assurer de l'absence d'apparition de symptômes pourra être réalisé. Ce délai et cette prise de contact pourront amener la prescription d'un dépistage par RT-PCR avant la prise en charge. Ce dépistage n'est pas systématique. Selon le HCSP, les signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19 sont : • En population générale : asthénie inexpliquée ; myalgies inexpliquées ; céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue ; anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ; agueusie ou dysgueusie. • Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus : altération de l'état général ; chutes répétées ; apparition ou aggravation de troubles cognitifs ;

	syndrome confusionnel ; diarrhée ; décompensation d'une pathologie antérieure. • Chez les enfants : tous les signes sus-cités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois. • Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents ; atteintes myocardiques aiguës ; évènement thromboembolique grave.
Questionnaire type	Avez-vous actuellement ou avez-vous eu dans les jours précédents un ou plusieurs des symptômes suivants de façon inhabituelle ? Population générale : 2. Asthénie inexpliquée oui/non 3. Myalgies inexpliquées oui/non 4. Céphalées (en dehors d'ATCD de migraines) oui/non 5. Anosmie ou hyposmie sans rhinite associée oui/non 6. Agueusie ou dysgeusie oui/non Population > 80 ans 7. Altération de l'état général oui/non 8. Chutes répétées oui/non 9. Apparition/aggravation de troubles cognitifs oui/non 10. Syndrome confusionnel oui/non 11. Diarrhée oui/non 12. Décompensation d'une pathologie antérieure oui/non Population des enfants 13. Tous les signes évoqués en population général oui/non 14. Altération de l'état général oui/non 15. Diarrhée oui/non 16. Fièvre isolée (enfant< 3 mois) oui/non Patients en situation d'urgence ou de réanimation 17. Troubles du rythme cardiaque récents oui/non 18. Atteintes myocardiques aiguës oui/non 19. Évènement thromboembolique grave oui/non Avez-vous été en contact étroit (en face à face, à moins d'1 mètre et/ou pendant plus de 15 minutes, sans masque ni pour vous ni pour le contact) avec une personne atteinte de Covid-19 de façon prouvée au cours des 15 derniers jours ?
Critères virologiques	Le diagnostic du Covid-19 est posé par différents examens complémentaires à l'évaluation clinique, et notamment le test virologique par RT-PCR. Les tests RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé sont aujourd'hui considérés comme la technique de référence pour les virus respiratoires. Elle dépasse en sensibilité et souvent aussi en spécificité l'ensemble des autres tests conventionnels pour la détection des pathogènes (tests antigéniques, culture des virus), quelle que soit la technique de prélèvement. Le résultat de la PCR est dépendant de plusieurs facteurs, notamment de la localisation du virus au moment du prélèvement naso-pharyngé et/ou du stade de développement de la maladie. Ainsi, une PCR négative ne signifie pas nécessairement une absence d'infection au SARS-CoV-2. Dans le contexte d'épidémie de Covid-19, il reste donc nécessaire d'appliquer strictement les gestes barrières, en particulier au contact des patients quel que soit le résultat de leur PCR.

	La prescription d'une RT-PCR vise à diagnostiquer les patients symptomatiques et également à prévenir au mieux la circulation du virus au sein de l'établissement en tenant compte des limites du test décrites ci-dessus. Cela amène à cibler les prescriptions de PCR selon des indications à définir, et non pas à organiser à ce stade un dépistage large et systématique de tous les professionnels et patients d'un établissement de santé. Le dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR est donc aujourd'hui discuté ou proposé dans les 24/48 h avant l'admission en cas de prise de RDV ou lors de l'hospitalisation dans les unités de soins chez des patients asymptomatiques s'ils sont admis dans l'ES pour des gestes ou thérapies où un cas de Covid-19 pourrait avoir des conséquences graves (chirurgie lourde, etc.), ou s'ils ont été en contact avec un patient Covid-19 avéré dans les 7 derniers jours. La RT-PCR sur échantillon naso-pharyngé a une sensibilité qui peut varier selon la temporalité du prélèvement. Il n'y a pas de justification, chez un patient asymptomatique, à coupler une TDM thoracique à la recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur échantillon naso-pharyngé.
Recommandations	• Organiser l'accueil et les circuits des patients en ES, EMS et cabinet libéral. • Mettre en place une information et signalétiques des mesures barrières (Gestes barrières, distance physique, hygiène des mains et port de masque). • Demander au patient, par questionnaire, lors de la prise de rendez-vous et avant l'hospitalisation ou la consultation, de renseigner la présence éventuelle de symptômes compatibles avec une infection par le SARS-CoV-2 avant sa venue pour permettre de décaler le RDV ou d'adapter la prise en charge. • Tout patient admis en ES, EMS ou cabinet libéral est accueilli à son arrivée par un personnel dédié : - Si le patient/résident ne porte pas de masque, le personnel l'invite à réaliser une FHA et lui remet un masque chirurgical à porter de manière adéquate (correctement ajusté sur les ailes du nez et sous le menton) ; - Les patients/résidents portant un masque grand public et si celui est a) correctement porté, b) conforme à la norme Afnor ou équivalent et c) propre (lavé le jour même), peuvent le garder et réalisent une FHA ; - Si le masque grand public ne respecte pas les critères ci-dessus, le patient/résident le retire, réalise une FHA et positionne le masque chirurgical qui lui est remis par le personnel comme indiqué ci-dessus ; - En ES et EMS, le port du masque n'est plus nécessaire une fois le patient/résident dans sa chambre, mais le redevient lors des déplacements hors de sa chambre (ex. en cas d'examens, d'activités collectives ou toute situation où la distanciation d'au moins 1 mètre est plus complexe à respecter). - Il est recommandé que les patients à risque de forme grave de Covid-19 portent systématiquement un masque chirurgical dès l'entrée en milieu de soins (Guide du HCSP du 24 avril 2020) - Ces recommandations de port de masque à l'admission pourront être adaptées en fonction du milieu de soins (ES, EMS ou cabinet libéral) et de prise en charge (Consultation externe, etc.). • Les visites sont limitées en cette période de déconfinement. Celles des visiteurs ayant des symptômes évocateurs de Covid-19 ne sont pas autorisées. Les visiteurs ou accompagnants portent un masque grand public selon les modalités précisées ci-dessus en respectant la distance physique d'au moins 1 mètre et réalisent une FHA à l'arrivée et au départ. • Mettre en place la distanciation physique et spatiale pour respecter la distance d'au moins un mètre dans tous les lieux (salle attente, consultation, etc.). • Ne pas dépister systématiquement tous les patients hospitalisés en ES, admis en EMS ou pris en charge en cabinet libéral.

	• Dépister tout patient qui présente des symptômes évocateurs de Covid-19 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, soit en ambulatoire avant l'hospitalisation, soit dans l'unité d'hospitalisation avec une prise en charge avec des précautions complémentaires de types contact et gouttelettes selon la procédure Covid-19 de l'établissement. • Dépister les patients asymptomatiques dans les 24/48 h avant l'hospitalisation ou à l'admission en ES dans certaines conditions : - Patients ayant été en contact avec un patient Covid-19 avéré dans les 7 derniers jours, - Patients présentant une comorbidité à risque de forme grave de Covid-19, - Patients bénéficiant de gestes invasifs ou thérapies pour lesquelles la survenue d'un Covid-19 pourrait avoir des conséquences graves (chirurgie majeure, transplantation d'organe, chimiothérapie neutropéniante, etc.).

7 Quelle prévention en population générale ?

FICHE TECHNIQUE PRISE EN CHARGE Quelle prévention dans la population générale ?	
Doctrine en population générale	La doctrine sanitaire du HCSP en matière de lutte contre la pandémie de Covid-19 en phase de déconfinement repose sur la déclinaison de mesures non pharmaceutiques dans l'attente de la disponibilité d'un vaccin efficace ou de traitements spécifiques (Réf. Guide du HCSP 24 avril 2020). Ces règles d'hygiène et de prévention de la transmission du SARS-CoV-2 sont évolutives et adaptatives au fur et à mesure que ce virus est mieux étudié et compris. Elles ont pour objectif de protéger le système de santé (possibilité de prendre en charge les patients Covid-19 nécessitant une hospitalisation, notamment en réanimation), les professionnels et de limiter au maximum la transmission interindividuelle dans la population dans le cadre du déconfinement. Elles doivent être enseignées ou rappelées à la population et aux professionnels dans la durée.
Distanciation sociale	La distanciation sociale ou physique (complémentaire du confinement ou déconfinement) : celle-ci doit permettre à tout individu d'être à une distance d'au moins 1 mètre de tout autre individu, sauf situation particulière où cette distance peut être supérieure (pratique du sport, etc.). La distance d'au moins 1 mètre promue en France depuis des années correspond à une distance de sécurité minimale, étroitement dépendante de caractéristiques biologiques, climatiques et comportementales. Cette distance a été régulièrement remise en cause pour d'autres pathologies à transmission respiratoire par le passé. Dans le contexte de la pandémie de Covid-19 et de la promotion des gestes et mesures barrières, cette distance d'au moins 1 mètre a été intégrée par la population et semble appliquée dans de nombreux lieux de regroupement. En règle générale et lorsque le site le permet, un espace libre de 4m² autour d'une personne est recommandé.
Geste barrières	Les gestes barrières. Ils sont un ensemble de gestes et d'attitudes individuelles permettant de réduire le risque de transmission d'un virus à tropisme respiratoire entre deux personnes dans la population (ne pas se serrer la main, ne pas s'embrasser, tousser dans son coude ou dans un mouchoir jetable, etc.).
Hygiène des mains	L'hygiène des mains, HDM, (et les gestes barrière) doit être scrupuleusement respectée soit par un lavage des mains à l'eau et au savon pendant au moins 30 secondes (dont l'accès doit être facilité avec mise à disposition de serviettes à usage unique), soit par une friction hydro-alcoolique (FHA) (Réf. Guide SF2H 2017). L'HDM fait référence au lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou à une FHA avec un produit contenant au moins 60 % d'alcool selon la norme NF EN 14 476 + A2 (2019). L'HDM est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission croisée des virus comme le SARS-CoV-2 ; Compte tenu des modes de transmission du SARS-CoV-2 (directe par gouttelettes ou indirecte par les mains), l'HDM doit être réalisée fréquemment dans tous les milieux communautaires (domicile, écoles, lieux de travail, etc.).
Port d'un masque grand public	Le port de masque grand public complète des trois mesures principales. Un masque grand public est un masque ayant démontré une efficacité de filtration **d'au moins 70 %** pour des particules de 3 microns émises pour la personne portant le masque. Ces masques doivent répondre aux spécifications de l'AFNOR Spec S76-001 ou normes équivalentes (Réf. Guide du HCSP 24 avril 2020). Seul ce type de masque grand public fabriqué selon ces spécifications par des industriels ou à défaut par des particuliers est recommandé par le HCSP. Ces masques sont réutilisables et à usage multiple. Ces masques grand public doivent répondre à des critères de performance de filtration, de « respirabilité » (pendant une durée maximale de 4 h) et de forme. Ils sont disponibles en

	consultant le guide publié par l'AFNOR. Ces masques devraient être largement distribués dans la population en quantité suffisante sur la durée. En cas d'impossibilité d'accès à des masques répondant aux spécifications de l'AFNOR, il est possible d'utiliser des masques fabriqués de manière artisanale, qui n'ont pas les mêmes performances de filtration. Des règles précises doivent être appliquées pour une efficacité maximale. **Le port du masque chirurgical est recommandé pour les personnes à risque de forme grave de Covid-19.**
Recommandations	**Pour la distance physique** • Respecter une distance physique d'au moins 1 mètre entre deux personnes en milieux extérieur et intérieur (ex. pour faire des courses dans un magasin, en milieu professionnel, etc.) ; le port du masque est désormais obligatoire dans les lieux publics clos indépendamment de la distance. Selon les possibilités spatiales et organisationnelles, cette distance peut être augmentée. **Pour les gestes barrières** **Geste 1 :** Se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon ou réaliser une friction avec un produit hydro-alcoolique (FHA) **Geste 2 :** Se couvrir systématiquement le nez et la bouche quand on tousse ou éternue **Geste 3 :** Se moucher dans un mouchoir à usage unique à éliminer immédiatement dans une poubelle **Geste 4 :** Éviter de se toucher le visage, en particulier le nez, la bouche et les yeux **Geste 5** : Porter un masque grand public dans certaines situations **Et dès la présence de signes d'une possible infection Covid-19 (toux, essoufflements, fièvre, etc.) :** **Geste 6 :** Rester chez soi ou dans son lieu de confinement, éviter les sorties et les contacts avec des personnes fragiles, contacter le médecin si besoin **Geste 7 :** Limiter les contacts directs et indirects (via les objets) ; **Geste 8 :** Porter impérativement un masque grand public dès lors que les règles de distanciation physique ne peuvent être garanties (rappel : le port du masque est obligatoire dans les lieux publics clos indépendamment de la distance). **Pour l'hygiène des mains** • Réaliser une HDM **après** toute manipulation d'un masque (tout type de masque). • Réaliser une HDM **avant** de préparer les repas, de les servir et de manger et avant de sortir de chez soi. • Réaliser une HDM **après** s'être mouché, avoir toussé ou éternué, avoir rendu visite à une personne malade, chaque sortie à l'extérieur, avoir pris les transports en commun (ou partagés), être allé aux toilettes, avoir touché les surfaces des parties communes d'un immeuble. • Se laver les mains à l'eau et au savon pendant 30 secondes puis de les sécher avec une serviette propre ou à l'air libre. Pour la FHA, il est recommandé d'avoir les mains visuellement propres et de respecter les 6 étapes (paume contre paume/dos des mains/entre les doigts/les dos des doigts/les pouces/le bout des doigts et des ongles). **Pour le port de masque grand public** • Quel que soit l'établissement recevant du public, le port d'un masque grand public est obligatoire. • Par ailleurs, le port de masque grand public est une mesure complémentaire des mesures classiques de distanciation physique, des autres gestes

	barrières, d'hygiène des mains, d'aération des locaux et de nettoyage-désinfection des surfaces. • Le port de masque grand public par les porteurs asymptomatiques, lorsqu'il est bien utilisé et bien porté, réduit fortement la transmission du virus en protégeant essentiellement l'environnement de celui qui le porte. Mais ce type de masque peut ne pas éviter à une personne saine d'être contaminée si elle ne respecte pas les précautions barrières et si elle est en contact rapproché avec une personne présentant des symptômes respiratoires ne portant pas de masque elle-même. • Un masque grand public est efficace s'il est correctement porté et entretenu comme suit : - Les masques doivent être entretenus selon les indications données par le fabricant concernant le lavage (nombre de lavages, température, etc.) - Les masques doivent être ajustés et couvrir la bouche et le nez - Les mains ne doivent pas toucher le masque quand il est porté - Le sens dans lequel il est porté doit être impérativement respecté : la bouche et le nez ne doivent jamais être en contact avec la face externe du masque. Une HDM des mains est impérative après avoir retiré le masque - Le port du masque ne dispense pas du respect dans la mesure du possible de la distanciation sociale et dans tous les cas de l'hygiène des mains. • Dans le contexte du confinement et de déconfinement, le port d'un masque grand public (cf. supra) trouve une justification en population générale pour limiter les émissions particulaires lorsque les personnes doivent se déplacer dans des espaces clos, notamment mal aérés ou insuffisamment ventilés (ex. magasins, grandes surfaces, transports en commun, lieux de travail, etc.) ou en milieu extérieur si la distance physique d'au moins 1 mètre ne peut être respectée ou garantie. • Le port de masque grand public de performance supérieure trouve son indication parmi les opérateurs d'importance vitale aux contacts fréquents et rapprochés avec la population. • Le port de tels masques grand public peut trouver aussi une justification pour les personnes en milieu extérieur, ne pouvant respecter une distanciation physique. • En population, le port de visière en complément d'un masque grand public n'a pas d'indication. • **Le port du masque chirurgical est recommandé pour les personnes à risque de forme grave de Covid-19.**

8 Quelle prévention en milieu de soins ?

FICHE TECHNIQUE PRISE EN CHARGE Quelle prévention en milieu de soins ?	
Doctrine de la prévention (Réf. SF2H 2020)	En cette période de confinement et dans les semaines à venir, l'organisation des soins et du parcours des patients doit permettre de protéger le système de santé afin qu'il reste capable de prendre en charge tous les patients qui relèveraient d'une hospitalisation (Covid-19 ou non), tout particulièrement en réanimation et de limiter la diffusion du virus en ES et EMS et de protéger à la fois les professionnels de santé et les patients. Une réflexion globale doit être engagée pour réduire les durées de séjour, favoriser la prise en charge en ambulatoire et la récupération rapide après chirurgie, préciser la place des hôtels hospitaliers ou autres lieux d'accueil des patients. Le nombre de nouveaux patients hospitalisés pour Covid-19 diminue. Le nombre de patients guéris augmente, les secteurs Covid-19 se vident progressivement et sont prêts à accueillir de nouveaux patients après la reprise des activités médico-chirurgicales. La difficulté d'apprécier la capacité d'accueil effective du fait du grand nombre de chambres doubles dans les ES. Certains patients, accompagnants et personnels peuvent être porteurs du virus sans être symptomatiques. Ils représentent un risque de contaminer personnels, patients et accompagnants. Des patients Covid-19+ guéris qui sortent d'un ES sans pouvoir rentrer directement chez eux vont être pris en charge en aval dans des structures de SSR ou dans des établissements d'accueil. Les résidents hospitalisés en ES peuvent regagner leur EHPAD ou autre EMS. Les mesures de prise en charge (protection du personnel, port de masque et sa durée, hospitalisation en chambre seule ou non) doivent être précisées tout au long de leur parcours dans les différentes filières. Enfin, les procédures de nettoyage/désinfection des sols et surfaces des unités ayant accueilli des patients Covid-19+ et vidées doivent être décrites ainsi que celles recommandées pour la prise en charge d'un patient diagnostiqué Covid-19+ et hospitalisé dans une unité non Covid-19+ ou dans une autre structure. Ces recommandations seront adaptées en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique, notamment depuis le déconfinement. Elles ont pour objectif de guider les EOH dans l'accompagnement des établissements de santé (ES) et médico-sociaux (EMS) et les professionnels en cabinet libéral dans la prise en charge des patients Covid-19 confirmés ou avec un statut infectieux inconnu, quelle que soit l'organisation choisie (unité dédiée ou non) dans le cadre de la reprise des activités médico-chirurgicales. Tout patient admis en ES, EMS ou cabinet libéral est accueilli à son arrivée par un personnel dédié : - Si le patient/résident ne porte pas de masque, le personnel l'invite à réaliser une FHA et lui remet un masque chirurgical à porter de manière adéquate (correctement ajusté sur les ailes du nez et sous le menton) ; - Les patients/résidents portant un masque grand public et si celui est a) correctement porté, b) conforme à la norme Afnor ou équivalent et c) propre (lavé le jour même), peuvent le garder et réalisent une FHA ; - Si le masque grand public ne respecte pas les critères ci-dessus, le patient/résident le retire, réalise une FHA et positionne le masque chirurgical qui lui est remis par le personnel comme indiqué ci-dessus ;

	- En ES et EMS, le port du masque n'est plus nécessaire une fois le patient/résident dans sa chambre, mais le redevient lors des déplacements hors de sa chambre (ex. en cas d'examens, d'activités collectives. - Il est recommandé que les patients à risque de forme grave de Covid-19 portent systématiquement un masque chirurgical dès l'entrée en milieu de soins (Guide du HCSP du 24 avril 2020) - Ces recommandations de port de masque à l'admission pourront être adaptées en fonction du milieu de soins (ES, EMS ou cabinet libéral) et de prise en charge (Consultation externe, etc.). • Les visites sont limitées en cette période de déconfinement. Celles des visiteurs ayant des symptômes évocateurs de Covid-19 ne sont pas autorisées. Les visiteurs ou accompagnants portent un masque grand public selon les modalités précisées ci-dessus en respectant la distance physique d'au moins 1 mètre et réalisent une FHA à l'arrivée et au départ. Mesures organisationnelles • Maintenir des unités dédiée Covid-19 pour accueillir les patients Covid-19 + • Préparer et organiser des unités non Covid-19 pour l'accueil de patients non Covid-19. • Former les personnels des unités non Covid à la prise en charge d'un patient Covid-19 en cas de découverte fortuite d'une contamination. • Hospitaliser dans une chambre seule les patients admis pour une pathologie autre que Covid-19. • Mettre en place les recommandations de la SF2H et du HCSP relatives : - Au nettoyage/désinfection de l'environnement dans toutes les filières de soins, - A la gestion du linge, - A la ventilation des locaux, - Au tri des déchets.
Pour tout le personnel	• Respect strict des précautions standard qui demeurent le socle de la prévention de la transmission croisée (Réf. Guide SF2H 2017). • La distanciation physique est à respecter scrupuleusement en ES, EMS et cabinet libéral (ex. staff, pauses, repas, etc.) et à l'extérieur : se placer et rester à au moins 1 mètre de distance les uns des autres dans les moments où le port du masque n'est pas possible. • Désinfection des mains par FHA, avant et après chaque contact avec un patient ou son environnement. • Éviter de se toucher le visage (masque, lunettes), notamment pendant la prise en charge d'un patient. • Tenue à changer tous les jours (idéalement pyjama en tissu ou à UU, ou à défaut blouse à manches courtes). • Port systématique et continu d'un masque chirurgical par les professionnels, bénévoles et autres intervenants dès l'entrée dans le bâtiment, dans tous les lieux communs, dans les unités de soins, mais également lors des pauses en commun en dehors des bâtiments.
Pour le personnel en charge de patients suspects ou confirmés Covid-19	• Port d'un masque chirurgical systématique. • Port d'un masque FFP2 lors de la réalisation de gestes invasifs ou des manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer des aérosols, quel que soit le statut Covid-19 du patient (Ref. Avis SF2H du 04 mars 2020). • Le port prolongé d'un masque chirurgical ou FFP2 pour plusieurs patients est possible pour limiter les changements itératifs de masques dans le cas d'une stratégie de prolongation du port du masque (sous conditions de tolérance et des indications du bon port de masque pour garantir son efficacité) (Ref. Avis SF2H du 14 mars 2020).

	• Port de lunettes de protection ou d'une visière pour les personnels en contact avec les patients, dans les situations à risque d'exposition aux liquides biologiques (sécrétions respiratoires (lors de la toux ou crachats, selles, urines, sang, etc.), en complément du port de masque (Avis HCSP du 11 mai 2020). • Une paire de lunettes de protection (ou une visière) est attribuée à chaque personnel, il en assure la désinfection. • Surblouse ou tablier à usage unique si contact direct avec le patient, selon les soins à pratiquer (Réf. Avis révisé SF2H du 05 avril 2020). • Les précautions standard sont à appliquer systématiquement quel que soit le soin, en particulier le port de gants, limité aux contacts avec les liquides biologiques, muqueuses et les plaies ou si le professionnel présente des lésions cutanées au niveau de ses mains (Réf. Guide SF2H 2017).
Pour les locaux fermés pendant la phase de confinement	• Procéder aux opérations adaptées d'entretien et de purge du réseau d'eau froide afin d'évacuer le volume qui a stagné dans les canalisations intérieures pendant la durée de la fermeture ; • Mettre en œuvre les mesures prévues dans l'arrêté du 1er février 2010 relatif à la surveillance des légionnelles dans les installations de production, de stockage et de distribution d'eau chaude sanitaire, lorsqu'un ERP a fermé ses portes pendant plusieurs semaines. • Ces mesures s'appliquent à l'instar des recommandations pour l'ouverture ou la réouverture d'un secteur en ES quel qu'en ait été le motif de fermeture. Les procédures de nettoyage/désinfection des sols et surfaces des unités ayant accueilli des patients Covid-19+ et vidées doivent être décrites ainsi que celles recommandées pour la prise en charge d'un patient diagnostiqué Covid-19+ et hospitalisé dans une unité non Covid+ ou dans une autre structure. Dans les unités non-Covid, le bionettoyage correspond à celui réalisé en routine selon les procédures habituelles de l'ES, EMS ou cabinet médical.
Pour les unités Covid-19	• Regrouper dans un secteur Covid-19 les patients qui nécessitent une hospitalisation pour une infection Covid-19. • Éliminer les EPI dans la filière DASRI selon le protocole habituel. • Réaliser un bionettoyage de l'ensemble du secteur Covid-19, une fois tout le secteur libéré et avant d'admettre des patients non Covid-19
Pour les unités non Covid-19	• Surveiller l'apparition de signes évocateurs de Covid-19 chez les patients et les personnels. • Hospitaliser tout patient admis en chambre individuelle avec sanitaires individuels, dans la mesure du possible. Cette solution doit être privilégiée. • Hospitaliser en chambre seule prioritairement les patients présentant une pathologie chronique à risque de forme grave du Covid-19 (Réf. Avis du HCSP du 03 mai 2020). • Regrouper en priorité en chambre double les patients atteints de Covid-19 confirmé. • Regrouper en priorité en chambre double les patients guéris du Covid-19, en s'assurant qu'ils ne soient pas porteurs d'autres agents infectieux transmissibles. • Ne pas utiliser, en l'état actuel des connaissances, la sérologie pour déterminer des patients supposés immunisés contre le Covid-19 qui pourraient être hospitalisés en chambre double. • Ne pas hospitaliser dans la même chambre un patient atteint de Covid-19, ou présentant le moindre signe évocateur, avec un patient qui n'est pas atteint de Covid-19. • Éliminer les EPI non souillés dans la filière des ordures ménagères selon la procédure institutionnelle.

	• Réaliser un nettoyage/désinfection selon la procédure habituelle de l'établissement.
Pour les consultations	• Encourager la téléconsultation en limitant les consultations présentielles dans la mesure du possible. • Aménager des plages de consultation afin de limiter au maximum le temps d'attente des patients. De plus une programmation décalée des consultations doit faire en sorte que les patients de différents consultants ne se croisent pas en zone d'attente. • Respecter la distanciation physique d'au moins 1 mètre, que ce soit dans les salles d'attente ou les salles d'HDJ (éloignement des fauteuils). Des modifications organisationnelles devront être adoptées en ce sens pour organiser les files d'attente en particulier. • Afficher les recommandations relatives aux mesures barrières (gestes barrière, distance physique, hygiène des mains et port du masque). • Mettre à disposition des distributeurs de produits hydro-alcooliques à l'entrée ou dans les espaces d'attente. De supprimer les journaux et autres objets (y compris les jouets pour les enfants) dans les salles d'attente. • Mettre en place éventuellement des écrans de protection (ex. plexiglas, etc.) au niveau des bureaux d'accueil (à nettoyer et désinfecter avec un produit détergent/désinfectant en spray ou à l'aide d'une lingette pré-imprégnée). • Envisager la mise en place d'un site de consultation dédié indépendant des secteurs d'hospitalisation en fonction des spécificités architecturales des sites. • Accueillir les patients à l'entrée dans un lieu spécifique, de respecter une distance physique d'au moins 1 mètre, de réaliser une friction hydro-alcoolique des mains et de porter un masque (cf. modalités de port de masque à l'admission en milieux de soins). • Que les professionnels de santé au contact des patients réalisent une hygiène des mains par FHA avant et après chaque contact avec le patient et son environnement. • Que les professionnels de santé portent systématiquement un masque chirurgical. • Que les professionnels de santé portent un masque de protection de type FFP2 et des lunettes de protection en cas de réalisation d'actes invasifs ou de manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer des aérosols. • Que le patient et l'accompagnant portent un masque dès l'entrée dans l'ES ou le cabinet médical (cf. ci-dessus).
Pour l'organisation des interventions chirurgicales et actes interventionnels (endoscopie, radiologie interventionnelle…)	• Demander au patient, par questionnaire lors de la prise de rendez-vous, de renseigner la présence éventuelle de symptômes compatibles avec une infection par le SARS-CoV-2 avant sa venue pour permettre de décaler le RDV ou d'adapter la prise en charge (ex. questionnaire SFAR). • Rappeler le patient la veille de l'hospitalisation pour vérifier l'absence de symptôme évoquant une Covid-19. • Ne pas dépister systématiquement les patients à prendre en charge. • Prescrire un dépistage par RT-PCR en préopératoire en suivant les algorithmes proposés par la SFAR. • Prise en charge des patients en salle d'intervention : ▪ Intubation/extubation, ▪ Usage de filtre sur les circuits des respirateurs, ▪ Intervention porte de la salle fermée, ▪ Limitation du nombre de personnes. • Gestion technique des salles d'intervention : ▪ De ne pas modifier des régimes de ventilation, ▪ Pas de requalification systématique d'une salle fermée et inutilisée pendant la période d'arrêt de toute activité élective.

Pour l'organisation des examens radiologiques, plateaux médicotechniques ou cabines d'examen (EFR, audio, etc.)	• Demander au patient, par questionnaire lors de la prise de rendez-vous, de renseigner la présence éventuelle de symptômes compatibles avec une infection par le SARS-CoV-2 avant sa venue pour permettre de décaler le RDV ou d'adapter la prise en charge. • Accueillir le patient qui porte un masque (cf. modalités de port de masque à l'accueil en milieux de soins) et lui demander de réaliser une FHA. • Respecter la distanciation physique d'au moins 1 mètre, que ce soit dans les salles d'attente ou les salles d'HDJ (éloignement des fauteuils). Des modifications organisationnelles devront être adoptées en ce sens. • Mettre à disposition des distributeurs de produits hydro-alcooliques dans les espaces d'attente. • Aménager des plages de consultation afin de limiter au maximum le temps d'attente des patients. • Privilégier le transfert des documents du dossier patient par voie informatique si possible. • Que les professionnels de santé réalisent une FHA avant et après tout contact avec le patient. • Un nettoyage/désinfection de l'environnement (surfaces touchées par le patient et les professionnels de santé) est réalisé entre chaque patient selon un protocole habituel en utilisant prioritairement un produit détergent/désinfectant virucide ou tout autre stratégie efficace sur les virus enveloppés. Le temps d'attente avant d'accueillir un autre patient correspond au temps de séchage des produits. Toute autre stratégie efficace sur les virus enveloppés est possible. **Plateaux de rééducation :** - Activité à un risque élevé de transmission respiratoire du virus (ventilation soutenue, pratique rapprochée, émissions de gouttelettes, équipements partagés…) ; - Reprise possible uniquement pour les prises en charge individuelles, bionettoyage des équipements après chaque patient, hygiène des mains du patient port de masque patient/professionnel. **Activités sportives :** - Activité à un risque élevé de transmission respiratoire du virus (ventilation soutenue, pratique rapprochée, émissions de gouttelettes, manuportage, etc.) ; - Activités sportives individuelles intérieures possibles selon capacité de ventilation de la pièce, respect d'une distance physique d'un rayon de 4m2 et hygiène des mains ; - Activités sportives individuelles extérieures possibles selon capacité à respecter des distances de sécurité suffisante et hygiène des mains ; - Pas de reprise des activités sportives collectives à ce stade ; - Bionettoyage régulier des vestiaires et organisation évitant le croisement des patients. **Ateliers thérapeutiques :** reprise uniquement en nombre de participants restreints, locaux adaptés, port de masque, hygiène des mains dès l'accueil et à la sortie, pas de partage de matériel.
Pour la protection du personnel	• Appliquer les précautions standard systématiquement quel que soit le soin, en particulier limiter le port de gants aux contacts avec les liquides biologiques, muqueuses et les plaies ou si le professionnel présente des lésions cutanées au niveau de ses mains (Réf. Guide SF2H 2017). • Port d'un masque chirurgical systématique. • Port d'un masque FFP2 lors de la réalisation de gestes invasifs ou des manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer

	des aérosols, quel que soit le statut Covid-19 du patient (Réf. Avis SF2H du 04 mars 2020). • Le port prolongé d'un masque chirurgical ou FFP2 pour plusieurs patients est possible pour limiter les changements itératifs de masques dans le cas d'une stratégie de prolongation du port du masque (sous conditions de tolérance et des indications du bon port de masque pour garantir son efficacité) (Réf. Avis SF2H du 14 mars 2020). • Port de lunettes de protection ou d'une visière pour les personnels en contact avec les patients, dans les situations à risque d'exposition aux liquides biologiques (sécrétions respiratoires (lors de la toux ou crachats, selles, urines, sang, etc.). • Protéger sa tenue par une surblouse ou un tablier à usage unique en cas de contact direct avec le patient, selon les soins à pratiquer.
Pour le cabinet médical	Les patients Covid-19 présentant une forme simple ou modérée sont pris en charge en ville. Cette prise en charge ambulatoire est organisée par les professionnels de santé habituels des patients. Les patients non-Covid doivent pouvoir continuer d'être pris en charge, notamment les patients atteints de maladies chroniques. Le respect du principe de limitation de regroupement de patients Covid-19 et non Covid-19 nécessite une organisation adaptée pour tout espace de consultations. Cette organisation doit être mise en œuvre par les médecins généralistes et spécialistes comme par les professions paramédicales exerçant en ville. Un aménagement des plages de consultation pourra être nécessaire afin de limiter au maximum le temps d'attente des patients. L'organisation des espaces de consultation pour permettre de réduire le risque de diffusion du virus selon les critères suivants : • Mettre à disposition dans la salle d'attente une signalétique informative (affichage des mesures barrières : gestes barrière, distance physique, hygiène des mains et port du masque). • Mettre à disposition dans la salle d'attente des mouchoirs à usage unique, des poubelles munies de sacs et d'un couvercle, un produit hydro alcoolique et un lavabo avec du savon liquide et des serviettes à usage unique pour le lavage des mains (dans les toilettes). A défaut faire réaliser la FHA à l'accueil du patient par le professionnel. • Ne pas laisser dans la salle d'attente des meubles inutiles, journaux, jouets. • Mettre en place une organisation spatiale afin de respecter la distanciation physique d'au moins 1 mètre, que ce soit dans les salles d'attente (éloignement des fauteuils) ou la salle d'examen. • Demander au patient d'arriver avec un masque grand public, répondant si possible aux spécifications de l'AFNOR et propre (lavé avant de venir). • De mettre éventuellement en place des écrans de protection au niveau des bureaux d'accueil (à nettoyer et désinfecter avec un produit détergent/désinfectant en spray à l'aide d'une lingette). Le respect des mesures barrières suivantes : • Les professionnels de santé au contact des patients réalisent une hygiène des mains par FHA avant et après chaque contact avec le patient et son environnement. • Les professionnels de santé portent un masque chirurgical ou un masque de protection de type FFP2 et des lunettes de protection en cas de réalisation d'actes invasifs ou de manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer des aérosols. Le respect d'autres mesures nécessaires : • Entretenir les surfaces et de les nettoyer au moins deux fois par jour. • Désinfecter les surfaces avec les produits détergents désinfectants habituels selon les indications du fabricant (cf. chapitre

	Nettoyage/désinfection) ou avec une autre stratégie de nettoyage ou désinfection efficace sur les virus enveloppés. • De porter une attention particulière aux surfaces en contact direct avec le malade (poignées de porte, meubles, chasse d'eau, lavabo, etc.). • Aérer largement et régulièrement les locaux pendant 10 à 15 min. • Éliminer les déchets et EPI selon une filière des ordures ménagères. Organisation des consultations, plusieurs ajustements de l'exercice sont possibles : • Mettre en place des plages horaires spécifiques pour les patients Covid-19 et asymptomatiques, afin de limiter leur regroupement. • Limiter les délais d'attente des patients. • Sectoriser la salle d'attente. • Prendre en charge les patients en téléconsultation afin de limiter les consultations présentielles dans la mesure du possible.

Annexes

Annexe 1 – Composition du groupe de travail

Annexe 2 – Liste des personnes/structures auditionnées

Annexe 3 – Tableau signes cliniques du Covid-19 en pédiatrie

Annexe 4 –recherche bibliographique traitement

Annexe 5 – données de pharmacovigilance

Annexe 6 – fiche COREB traitement spécifique en réanimation

Annexe 1 : composition du groupe de travail

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF
Sibylle Bernard-Stoecklin, SpF
Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME
Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME
Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME
Emmanuel DEBOST, HCSP, Cs MIME
Jean François GEHANNO, HCSP, Cs MIME
Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME
Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs 3SP
Catherine LEPORT, COREB
Bruno Lina, CNR des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)
Charles-Edouard LUYT, APHP, La Pitié Salpêtrière
Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME
Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME
Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM
Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME
Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME
Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME
Christian RABAUD, HCSP, Cs MIME
Christophe RAPP, HCSP, Cs MIME
Nadia SAIDANI, CH Cornouaille, groupe SPILF Emergence
Michel SETBON, HCSP, CsRE
Sylvie VAN DER WERF, CNR des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

SG-HCSP
Sylvie FLOREANI

Annexe 2 : personnes auditionnées ou contributrices

- Claudine BERR, INSERM
- Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs maladies chroniques
- Alban DHANANI, ANSM
- Gaetan GAVAZZI, SFGG
- Eric HACHULLA, Coordonnateur du centre de référence des maladies autoimmunes et systémiques rares de Lille
- Etienne JAVOUHEY, Hospices civils de Lyon (HCL)
- Agnès LEFORT, SFMI
- Marc LEONE, SFAR
- Denis MALVY, CHU Bordeaux
- Patrick MISMETTI : SFPT
- Jean-Daniel LELIEVRE, Immunologie, APHP, CHU Henri Mondor
- Xavier LESCURE, COREB
- Olivier PICONE, AP-HP, Hôpital Louis Mourier, CNGOF, Président de la Fédération Française des Centres de diagnostic Prénatal, Président du groupe de recherche sur les infections pendant la grossesse.
- Matthieu REVEST, SPILF
- Isabelle SAINTE MARIE, ANSM
- Louis Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Bordeaux
- Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat
- Contribution CRPV Nice et Dijon : Aurélie GRANDVUILLEMIN, Milou-Daniel DRICI
- Contribution radiologie : Loic BOUSSEL : HCL, Jean-Michel BARTOLI : Hôpital de la Timone, Marseille, Collège National des Enseignants en Radiologie de France (CERF) ; Jean-François MEDER : Hôpital Sainte-Anne, Paris, Société française de radiologie (SFR), Anne COTTEN : Hôpital Salengro, Lille, SFR, Louis BOYER : Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand : Conseil National Professionnel de Radiologie

Annexe 3 : signes cliniques en pédiatrie

	Marseille, France [Morand et al.]	Wuhan, Chine [Lu et al.]	Madrid, Espagne [Taggaro et al]	Etats-Unis [CDC]	Zhejiang, Chine [Qiu et al]	Italie [Parri et al]
Population	130	171	41	291	36	100
Toux	41 (31.5%)	84 (48.5%)	-	158 (54.3%)	7 (19.4%)	44 (44.0%)
Fièvre	36 (27.7%)	71 (41.5%)	11 (26.8%)	163 (56.0%)	4 (11.1%)	54 (100%)
Rhinorrhée	34 (26.2%)	13 (7.6%)	-	21 (7.2%)	-	22 (22.0%)
Asthénie	30 (23.1%)	13 (7.6%)	-	-	-	9 (9.0%)
Diarrhée	24 (18.5%)	15 (8.8%)	-	37 (12.7%)	2 (5.6%)	9 (9.0%)
Myalgies	12 (9.2%)	-	-	66 (22.7%)	-	-
Pharyngite	10 (7.7%)	79 (46.2%)	-	-	1 (2.7%)	-
Mal à la gorge	10 (7.7%)	-	-	71 (24.4%)	-	4 (4.0%)
Douleur thoracique	9 (6.9%)	-	-	-	-	-
Douleurs abdominales	6 (4.6%)	-	-	17 (5.8%)	-	4 (4.0%)
Gêne respiratoire	6 (4.6%)	-	-	39 (13.4%)	-	11 (11.0%)
Vomissements	5 (3.8%)	11 (6.4%)	2 (4.9%)	31 (10.7%)	-	10 (10.0%)
Signes cutanés ou muqueux	5 (3.8%)					3 (3.0%)

Annexe 4 : traitement spécifique recherche bibliographique

Méthodes de recherche et d'évaluation critique des études thérapeutiques sur le Covid-19

Le Groupe de travail s'est appuyé, à partir du 4 avril 2020, sur l'avis de méthodologistes pour l'analyse critique des études thérapeutiques. Ce sous-groupe s'est lui-même appuyé sur la bibliothécaire de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Santé Publique (ISPED, Université de Bordeaux) pour formaliser les méthodes de recherche bibliographique permettant d'identifier les publications pertinentes.

Recherche bibliographique

La recherche systématique est fondée sur l'analyse des bases de données PubMed/Medline, Embase à travers l'interface Scopus et sur une recherche ciblée sur les sites institutionnels, notamment celui des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), qui inclut la National Library of Medicine, les bases de données de l'OMS, www.clinical.trials.gov, la Cochrane Database et les sites de prépublication avant soumission et lecture par les pairs (medRxiv, chemRxiv et bioRxiv) et diverses autres sources de documents ; la recherche a aussi suivi de manière moins formalisée les sites Inserm-Reacting et expertise collective, EU *Clinical Trial Register, Australian New Zealand Clinical Trials REgistry* ou de groupes informels (COVID19Ist.org, ReDo Project, Quiverquant, COVID-19 Trials Tracker, WCG, Artis Venture).

La recherche a porté dans un premier temps sur la période allant de novembre 2019 jusqu'au 8 mai 2020 inclus. Une première mise à jour a été menée à partir de la base de données des CDC jusqu'au 22 mai 2020 inclus ; l'analyse critique présentée dans ce rapport inclut également une mise à jour à partir de la base Scopus, jusqu'au 4 juillet 2020[15]. Aucune restriction n'a été faite *a priori* sur la langue, mais les articles en langues non latines ont été exclus en l'absence de traduction disponible. L'analyse critique n'a porté que sur les rapports d'études originales portant sur les traitements médicamenteux, en excluant les lettres à la rédaction, les éditoriaux, notes ou autres opinions et les revues de la littérature.

Analyse critique

Le groupe méthodologique a effectué une lecture critique fondée sur les critères d'évaluations des essais thérapeutiques inclus dans un formulaire (Annexe), intégrant les critères clés retrouvés dans les standards CONSORT, SIGN, dans le livre de Rachid Salmi et dans l'outil de risque de biais utilisé par la collaboration Cochrane.

Ont été recueillis dans le formulaire, dans une première partie les caractéristiques générales de l'essai, les traitements comparés, le type de schéma d'étude, le stade de la maladie auquel les patients sont inclus, les critères de jugement et l'existence de procédures d'insu et les résultats principaux. Une deuxième partie permet de juger si les principaux critères de qualité d'un essai sont plus ou moins respectés (en trois niveaux correspondant aux recommandations de la collaboration Cochrane) ou si l'information est manquante. Une troisième partie permet de résumer les forces et faiblesses de l'étude et de grader le niveau de confiance, en trois niveaux selon les

[15] il est ajouté l'analyse de quelques publications et pré-print postérieures à cette recherche systématique en raison de leur importance

recommandations de la Haute Autorité de Santé, auquel est rajouté la possibilité de rejeter l'article comme n'apportant aucun élément scientifique valide (étude non comparative notamment). Lorsqu'une étude était d'un niveau de qualité insuffisant pour apporter des éléments informatifs sur l'efficacité ou l'absence d'efficacité d'un traitement, mais que cette étude apportait des éléments en matière de sécurité ou d'effets indésirables, ces éléments ont été décrits afin d'attirer l'attention des prescripteurs et du suivi en pharmacovigilance.

Les listes de références ont été vérifiées chaque semaine pour identifier les études qui évaluent l'efficacité d'un ou plusieurs traitements. Un premier tri a été fait de manière indépendante par les méthodologistes pour éliminer les études ne portant pas sur un traitement ou fondées sur un schéma d'étude non comparatif ; les études comparatives ont alors été réparties entre méthodologistes. Ce tri a été validé lors de réunions régulières. Chaque étude considérée comme potentiellement pertinente peut avoir fait l'objet d'une double lecture critique indépendante ; les formulaires de lecture critique ont été discutés lors de réunions régulières, afin d'arriver à un consensus sur les forces, faiblesses et conclusions à rapporter au Groupe de travail. Chaque lecture a finalement permis de rédiger un résumé structuré qui apparait dans ce rapport uniquement pour les études dont les résultats ont été considérés comme valides et pertinents.

Thérapeutique

Analyse bibliographique

Parmi les 41 844 documents identifiés par les CDC au 22 mai 2020 par la recherche non ciblée, 936 portaient sur le traitement et n'étaient pas des protocoles (cf. Diagramme de flux). Parmi les 17 846 documents identifiés sur Scopus, 15 211 ont été rejetés automatiquement car n'étant pas des études originales ou ayant été publiés avant la dernière mise à jour sur la base des CDC. Après un premier tri, et après avoir retiré les doublons, nous avons identifié 402 documents uniques potentiellement pertinents, dont 360 ont été rejetés et 101 articles dont l'analyse approfondie a abouti à un rejet (Diagramme de flux et Tableau ci-après).

L'analyse présentée ici, finalisée le 20 juillet 2020, a porté sur 42 articles dont, pour une part, des manuscrits en prépublication avant revue par les pairs. La liste des études rejetées est présentée dans le tableau ci-après et comporte les raisons principales d'exclusion.

Aucune étude n'a permis de documenter une quelconque efficacité avec un niveau de confiance élevé. Au 7 juin, une étude de niveau fort apporte des éléments de pharmacovigilance [1] (Lane J. et al.). Six études ont un niveau de confiance intermédiaire, dont trois essais randomisés [2-4] et trois cohortes comparatives [5-7]. Quinze études ont apporté des résultats avec un niveau de confiance faible, dont neuf essais randomisés [8-16] et six cohortes comparatives [17-22]. Par ailleurs, deux études comparatives apportent des éléments de sécurité [23, 24]. Au 14 juillet, 14 études ont été analysées dont 5 essais randomisés.

Aucune publication d'essai randomisé ou d'étude comparative bien menée n'est disponible pour évaluer l'efficacité et la sécurité des anti-interleukines.

Alors qu'aucune étude n'avait été recensée dans une précédente analyse [25] permettant d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de plasma de convalescents dans un schéma comparatif avec un effectif suffisant de patients, certaines études commencent à être publiées.

Au total, aucune étude, quelle que soit son niveau de preuve, n'a apporté de données probantes qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre le Covid-19. Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation d'un traitement ou d'une combinaison de traitements, tant pour les traitements antiviraux que pour l'immunothérapie chez les patients atteints de Covid-19 que ce soit pour les formes légères, modérées, graves ou critiques. « Primum non nocere ». Chaque effet indésirable relevé doit par ailleurs faire l'objet d'une attention particulière.

1) Hydroxychloroquine (HCQ) associée ou non à azithromycine (AZI)

Efficacité :

Dans l'étude observationnelle rétrospective de Magagnoli et al. [6], la comparaison de l'évolution clinique sous traitement (HCQ *vs* HCQ + AZI) de trois groupes d'hommes hospitalisés inclus dans la base de données médicales des anciens combattants américains, avec diagnostic de Covid-19 confirmé par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, a montré une mortalité plus élevée dans le groupe de patients traités uniquement par HCQ par rapport à ceux n'ayant pas reçu ce médicament, après prise en compte des différences initiales entre les groupes par l'utilisation d'un score de propension (HRa, 2,61 ; [IC 95 % 1,10 à 6,17]; p=0,03). Cet excès de mortalité n'existait pas dans le groupe traité par HCQ + azithromycine (HRa, 1,14 ; [0,56 à 2,32]; p=0,72). Le risque de passage en ventilation mécanique était similaire dans les trois groupes.

Selon les résultats de l'étude observationnelle comparative rétrospective de patients hospitalisés de Barbosa et al. [17], l'HCQ (800 mg/j X 2j puis 200 à 400 mg/j X 3-4 j), pourrait augmenter la nécessité d'assistance respiratoire chez les 63 patients porteurs ou non de facteurs de risque de formes graves de Covid-19. L'HCQ était associée à une nécessité d'escalade d'assistance respiratoire (HR 7,18 [IC 95 % : 1,50-34,51]), (p=0,013), une tendance non significative à l'aggravation du rapport neutrophiles/lymphocytes (+9,59 contre +1,58, p=0,051) et un risque plus élevé d'intubation (p=0,051), après ajustement sur les comorbidités suivantes : asthme, diabète, BPCO, cardiopathie, hémopathie maligne ou immunosuppression. L'âge était associé à l'escalade des supports d'assistance respiratoire (OR= 1,05 [1,01 – 1,10], p=0,026). Chez les 38 patients sans facteur de risque de Covid-19 grave, dont 17 traités avec HCQ, l'HCQ était associée à l'escalade des d'assistance respiratoire (p=0,041). Cette association était non significative pour l'intubation (p=0,051) et le rapport neutrophiles/lymphocytes (p=0,053). En l'absence de randomisation, avec des groupes non comparables pour le besoin en assistance respiratoire dès l'inclusion et sans prise en compte statistique de ces différences, cette étude n'apporte pas d'éléments robustes.

Dans la cohorte extraite de bases médico-administratives de quatre hôpitaux français, analysée par Mahévas et al. [19], les données observationnelles suggèrent l'absence d'efficacité de l'HCQ (600 mg/j) jugée sur la probabilité d'être transféré en réanimation ou de décès dans les 7 jours chez 181 patients identifiés, dont 84 sous HCQ (RR = 0,93 [0,48-1,81]). En l'absence d'information sur les traitements concomitants et de précision sur le suivi des patients, cette étude présente des limites sérieuses.

L'essai randomisé en groupes parallèles monocentrique de Chen Z et al. [16] a évalué l'efficacité de l'HCQ (400 mg/jour) pour le traitement de 62 patients jeunes (31 traités par HCQ/31 non traités par HCQ) vus à l'hôpital ou en isolement avec suivi médical, et ayant une forme modérée de Covid-19, avec un critère de suivi clinique et radiologique pendant 5 à 6 jours. Le nombre de rémissions était plus important et le temps de rémission plus court dans le groupe de traitement HCQ que dans le groupe témoin : 17 patients du groupe témoin et 22 patients HCQ avaient de de la fièvre au jour 0. La rémission pour la température survenait plus tôt dans le groupe HCQ [2,2 (0,4) jours] par rapport au groupe

témoin [3,2 (1,3) jours] (p=0,0008). Pour la toux, 15 patients du groupe témoin et 22 patients du groupe HCQ avaient une toux à J0. Le temps de rémission de la toux était significativement réduit dans le groupe de traitement HCQ (3,1 vs 2 jours p=0,0016). Sur une série de très faible taille, cet essai suggère un possible effet faible sur certaines manifestations cliniques, mais la qualité de l'étude est médiocre : absence d'information sur la randomisation, sur l'utilisation d'un placebo chez les patients non traités; la description est insuffisante pour comprendre le recrutement et les critères cliniques sont subjectifs.

L'analyse intermédiaire, rapportée par Tang W et al. [12], de l'essai randomisé contrôlé en ouvert du sulfate d'HCQ (1200 mg/j x 3 j, puis 800 mg/j pendant 2 à 3 semaines), associé aux soins courants comparativement à des soins courants seuls chez des patients pris en charge dans des centres de traitement ou hospitalisés n'a pas montré d'effet de l'HCQ sur la négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 au niveau naso-pharyngé et sur les signes cliniques. Les auteurs ont noté une baisse de la CRP et une amélioration de la lymphopénie dans un sous-groupe traité par HCQ, excluant les patients ayant présenté un effet indésirable. Le délai moyen de randomisation par rapport au début des signes cliniques est de 16,6 jours, soit après la période critique J7-11 d'aggravation décrite dans d'autres travaux ; cette temporalité diminue encore le niveau de confiance en ces résultats.

Rapportée par Huang M et al. [13], l'essai randomisé de deux groupes de patients traités par HCQ (500 mg/j pendant 10 jours) ou lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 fois/jour pendant 10 jours) chez 22 patients hospitalisés (respectivement 10 et 12 dans chacun des groupes) ne permet pas de conclure à un effet notable de l'HCQ sur la négativation de la PCR-SARS-CoV-2, ni sur l'amélioration des lésions pulmonaires. Le manque d'information sur les critères d'éligibilité, la randomisation, l'aveugle et le faible nombre de patients limitent grandement l'intérêt de cette étude.

L'étude observationnelle rétrospective de Yu B et al. [21] en population de patients hospitalisés à un stade critique, sous ventilation mécanique (âge médian = 68 ans) a comparé 48 patients traités par HCQ (200 mg X 2/j pendant 7 à 10 jours) à 520 patients recevant les soins courants pouvant inclure lopinavir, ritonavir, entecavir ou ribavirine, immunoglobulines, immunomodulateur, antibiotiques et interféron. Cette étude a montré une diminution de la mortalité chez les patients traités par HCQ (18,8 % contre 45,8 % (p<0,001), HRa (ajusté sur les facteurs de risque de forme grave de Covid-19) = 0,32; [IC 95 % : 0,16-0,62]; p<0,001, HRa (ajusté sur les traitements) = 0,33 (0,17-0,65, p=0,001). Les traitements de soins courants étaient identiques dans les deux groupes sauf pour les antibiotiques (77,1 % dans le groupe HCQ *vs* 89,4 % dans le groupe sans HCQ ; p=0,01) et pour interféron (0 % dans le groupe HCQ *vs* 10,4 % dans le groupe sans HCQ ; p= 0,01). Le niveau de cytokines a baissé dans le groupe HCQ mais pas dans le groupe sans HCQ. Cette étude rétrospective sur des patients recevant de nombreux traitements dans un cadre de soins courants est fondée sur des hypothèses mal définies et, malgré les ajustements, il est difficile d'estimer l'efficacité du traitement HCQ.

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg E et al. [22] a porté sur une base de données de 1438 patients hospitalisés dans 25 hôpitaux de New York (âge médian=63 ans). Les patients qui recevaient de l'HCQ (400 mg 1 ou 2/j le plus souvent), de l'azithromycine (500 mg IV ou per os 1/j le plus souvent) ou les deux traitements présentaient des formes plus graves de Covid-19 et avaient le plus souvent des comorbidités. La probabilité de décès était de 189/735 (25,7 % [IC 95 %, 22,3 %-28,9 %]) chez les patients recevant HCQ + azithromycine, de 54/271 (19,9 % [15,2 %-24,7 %]) pour ceux recevant l'HCQ seule, de 21/211 (10,0 % [5,9 %-14,0 %]) pour l'azithromycine seule et de 28/221 (12,7 % [8,3 %-17,1 %]) pour ceux ne recevant ni l'un ni l'autre. Après ajustements sur le stade clinique et les comorbidités, aucun des résultats n'apportait de

preuve d'éfficacité significative de ces traitements sur le Covid-19. Cette étude observationnelle bien décrite et analysée sur tous les stades de l'infection ne permet pas de montrer un effet favorable de la prescription d'HCQ ou de l'azithromycine, séparément ou associées, comparé à l'absence de traitement.

La cohorte comparative observationnelle multinationale de Mehra et al. [7] a analysé les 98 262 enregistrements établis à partir de systèmes d'information hospitaliers sur six continents afin de comparer la mortalité intra-hospitalière et la survenue d'arythmies ventriculaires selon le traitement ou pas par chloroquine ou HCQ, associées ou non à un macrolide. La rétraction de cette publication par trois de ses auteurs, le 4 juin 2020, et le positionnement de la revue Lancet (3 juin 2020) n'autorisent pas à inclure ces résultats dans la présente analyse.

Chez des patients hospitalisés, et avec des doses proches de l'étude de Gautret et al. [26] (exclue de cette analyse car observationnelle non-comparative), aucun des trois premiers essais randomisés de niveau de preuve faible (Tang et al., Chen Z et al., Huang et al.) ne permet de conclure à un effet bénéfique de l'HCQ associée ou non à l'azithromycine. Une nouvelle étude observationnelle de Lagier et al [27], incluant les patients de Gautret et al., porte à la fois sur les patients hospitalisés en hôpital de jour avec un plus grand nombre de patients, ne permet, compte de tenu de la méthodologie de l'étude de fournir des résultats valides (groupe non comparables).

L'étude observationnelle rétrospective, monocentrique, de très faible niveau de preuve de Paccoud O. et al. [28] a évalué l'efficacité de l'hydroxychloroquine chez des primo-hospitalisés en maladies infectieuses, avec PCR positive, et formes modérées à sévères de Covid (avant passage en réanimation) sans contre-indication à la prescription d'HCQ. Dans cette étude de petite taille (38 traités l'hydroxychloroquine (200mg x 3 /J pendant 10 jours/ 46 avec uniquement le SOC) les patients traités ont des formes cliniques plus graves. Aucun effet bénéfique de l'hydroxychloroquine prescrite à titre compassionnel n'est objectivé malgré des analyses de propension. L'étude n'apporte aucun élément de sécurité mais tous les sujets ayant des contre-indications ont été exclus.

L'étude multicentrique observationnelle rétrospective de Arshad S. et al. [29] a évalué l'effet de la prise d'hydroxychloroquine seule (J1 400 mg x 2, J2–J5+ 200mg x 2/j) ou avec azithromycine (J1 500 mg, J2-J5 250mg/j) comparée à l'absence de traitement (HCQ ou AZI), sur la mortalité hospitalière chez 2 541 patients, d'âge médian était de 64 ans (IQR : 53-76 ans), admis aux urgences à l'hôpital entre le 10 mars et le 2 mai 2020, hospitalisés au moins 48 h. En l'absence de traitement HCQ ou AZI, la mortalité brute était de 26,4 %, ([IC 95 % : 22,2 %-31,0%]). La mortalité brute chez les sujets traités par hydroxy-chloroquine seule était de13,5 % ([IC 95% : 11,6 %-15,5 %]) et pour hydroxy-chloroquine + azithromycine de 20,1 % ([IC à 95 % : 17,3 %-23,0 %]). Dans un modèle ajusté sur différents prédicteurs de mortalité, l'hydroxy-chloroquine était associée à une réduction de 66 % de la mortalité (HR= 0,34 [0,25-0,46], et de 71 % pour l'association l'hydroxy-chloroquine + azithromycine par rapport à aucun des deux traitements ($p < 0,001$). La principale cause de mortalité était l'insuffisance respiratoire (88 %) ; aucun patient n'a eu de torsades de pointes documentées. Une analyse complémentaire a été faite sur 190 patients traités par HCQ appariés sur le score de propension à 190 patients non traités par HCQ. Cet appariement est inadapté pour la prise en compte de l'âge car il s'appuie sur une dichotomie avant ou après 65 ans, alors que l'âge est le déterminant majeur de la mortalité. Ceci diminue la confiance apportée aux résultats d'autant plus que les sujets sont très sélectionnés et que l'effectif apparié est très réduit

Avec un ajustement qui semble incomplet au regard de l'exclusion des sujets avec risque vasculaire pour les traitements par hydroxy-chloroquine et l'absence d'information sur l'ancienneté des symptômes, la diminution du risque de mortalité à 28 jours décrite dans

cette publication, de niveau de preuve faible, est à interpréter avec précaution car on ne sait rien de la charge virale et de l'évolution de la gravité. De plus la durée de séjour est assez courte et on ne dispose pas de données sur la quantité de suivi, ni sur les délais entre bilan initial et début des traitements ou sur la durée des traitements. Les sujets inclus dans l'analyse de propension sont très peu nombreux et sélectionnés ; l'inclusion du facteur pronostique qu'est l'âge seulement par rapport au seuil de 65 ans limite la portée de l'appariement. L'absence d'analyse en fonction des stades initiaux ou d'indication sur des recherches d'interaction dans le modèle multivarié, le grand nombre de données manquantes diminuent la fiabilité de ces résultats. De nombreuses limites méthodologiques viennent diminuer la confiance que l'on peut avoir dans cette étude qui montrent une diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients traités par hydroxy-chloroquine seule ou associée à l'azithromycine : données manquantes, prise en compte inadéquate de l'âge, pas de recherche d'interaction selon les stades de la maladie, exclusion des sujets avec risque vasculaire, absence d'analyse en fonction des stades initiaux et absence de donnée sur l'ancienneté des symptômes … Les résultats ne sont pas interprétables.

Les trois nouveaux essais randomisés[16],[17],[18] de Mitjà et al., Skipper et al. et Horby / recovery et al.) sur l'hydroxy-chloroquine, ne sont pas en faveur d'un traitement par HCQ ni chez les formes mineures ni dans les formes modérées à graves de Covid-19. Le traitement par hydroxy-chloroquine ne modifie pas l'évolution de la charge virale à 3 et 7 jours chez des formes mineures de COVID19 chez des patients relativement jeunes suivis à domicile[16] (Mitja et al.). Dans un contexte où peu d'essai sont disponibles, l'étude de Skiper et al[17]. est le premier essai randomisé avec placebo dans des formes débutantes et ambulatoires avec des déviations mineures au protocole. Elle ne montre pas d'efficacité sur l'évolution clinique de l'hydroxychloroquine (J1 800 mg, puis 600mg ; J2-J5 600mg/jour) chez des patients en ambulatoire recrutés moins de 4 jours après le début des symptômes). Chez des patients hospitalisés avec des formes modérées à graves[18] (Horby Roceveryet al.), avec des doses assez élevées d'HCQ, aucun effet de l'HCQ n'a été mis en évidence sur la mortalité à 28 jours. Et la durée d'hospitalisation est plus longue chez les personnes traitées par HCQ. Cet essai a été interrompu en raison de la non efficacité de l'hydroxy-chloroquine.

<u>Sécurité d'emploi</u>

L'étude observationnelle de Bessière F et al. [23] a permis d'objectiver les risques liés au traitement par HCQ (200 mgX2/j) et azithromycine (250mg/jour), incitant à une surveillance ECG des patients en soins intensifs, même en l'absence de risque cardiaque à l'inclusion. L'étude a été arrêtée en raison des effets indésirables.

L'analyse de Mahévas M et al. [19] (HCQ 600 mg/j) fournit des données de tolérance limitées aux anomalies de l'ECG.

---

[16] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009

[17] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Ann Intern Med. 2020;10.7326/M20-4207. doi:10.7326/M20-4207

[18] RECOVERY, Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. Medrxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852

L'essai de Phase IIb randomisé de Borba Silva MG et al. [8] (randomisation par bloc de 110, indépendante et en insu), chez 81 adultes hospitalisés pour syndrome respiratoire grave, suggère des effets indésirables potentiellement graves sous traitement par chloroquine à dose élevée (600 mg X2/j pendant 10 jours ou 450 mg 2/j pendant 5 jours, double dose le premier jour). Cette étude manque de puissance pour montrer des éléments d'efficacité du fait de l'arrêt précoce suite aux effets indésirables et d'un suivi des patients insuffisamment décrit.

L'étude de Huang M et al. [13] a montré des effets indésirables chez 50 % des 10 patients traités par HCQ (500 mg/j), notamment des vomissements, des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée, des éruptions cutanées ou un prurit, de la toux et un essoufflement. Le traitement ne semblait pas modifier les paramètres biologiques immunitaires.

Les données issues de la pharmacovigilance française (31 centres) entre le 27 mars et le 27 avril 2020, rapportées par Gérard A et al. [24], ont permis de recenser et documenter 120 déclarations d'effets indésirables cardiaques pour des prescriptions d'HCQ, associée ou non à l'azithromycine ou au lopinavir/ritonavir. Parmi ces 120 cas, 91 % sont considérés comme sérieux, 90 % sont liés à l'HCQ seule ou associée à l'azithromycine. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement des allongements de l'intervalle QT (n=90), des troubles de la conduction (n=20) et les auteurs rapportent aussi 8 décès notifiés en mort subite.

Lane J et al. [1] ont présenté l'analyse d'une cohorte observationnelle rassemblant plusieurs bases de données d'Allemagne, du Japon, des Pays-Bas, d'Espagne, du Royaume-Uni et des USA, comportant plus de 300 000 patients dans chaque groupe, traités par HCQ seule ou associée avec l'azithromycine (AZI), pour différentes maladies (polyarthrite rhumatoïde…), sans précision sur les doses utilisées, par comparaison avec les patients traités par sulfasalazine. Cette étude de puissance élevée a montré des effets cliniquement importants : pas de sur-risque d'événements indésirables graves dans les 30 jours pour l'HCQ seule, mais augmentation de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'angor et d'insuffisance cardiaque à 30 jours pour l'association HCQ-AZI.

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg E et al. [22] portait sur toutes les formes cliniques de l'infection par SARS-CoV-2 et montre aussi l'augmentation de risque d'arythmie ou d'arrêt cardiaques en cas de prescription combinée HCQ et AZI, mais pas d'allongement de l'intervalle QT.

L'étude prospective observationnelle française unicentrique sur la sécurité cardiaque, rapportée par Voisin O et al. [30] a permis d'analyser la modification de l'intervalle QT de l'ECG des 50 premiers patients hospitalisés pour Covid-19 consécutivement du 18 au 25 mars 2020, et traités par HCQ 600 mg/j pendant 10 jours et azithromycine (500 mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5) après exclusion cas avec contre-indications au traitement. Cette étude suggère l'impact des traitements par HCQ et AZI sur l'allongement progressif de l'intervalle QT. Toutefois, malgré le suivi attentif des ECG, l'absence de groupe témoin et d'analyse des autres traitements potentiellement cardiotoxiques réduisent la portée des résultats.

Chorin et al. [31], avec des données moins robustes, documentent ce même risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe responsables d'interruption de traitement. L'étude de Cipriani et al. [32], dédiée à l'analyse de la sécurité des traitements, ajoute des éléments d'alerte sur les troubles du rythme pour l'utilisation de l'HCQ à doses modérées associée à l'azithromycine chez des patients avec formes modérées à graves de Covid-19, mais la comparaison avec des témoins non traités mais indemnes de Covid-19 limite la validité de l'étude. L'analyse des holters ECG des 24 h permet d'étudier des variations sur 24 h avec une lecture standardisée des enregistrements.

L'étude de Saleh. et al. [33], de très faible niveau de preuve, (Saleh, M. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. (2020) Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008662) suggère aussi l'allongement connu de l'intervalle QT corrigé lors d'un traitement par chloroquine ou Hydroxy-chloroquine. Le traitement combiné par AZI surajoute ce risque. En l'absence de comparaison avec des patients Covid graves mais non traités, l'importance et les conséquences de ces traitements ne peuvent être affirmées.

2) Remdésivir

Efficacité

Dans l'essai multicentrique randomisé 2 :1 contre placebo de Wang Y et al. [4], les résultats ne sont pas en faveur d'une efficacité du remdésivir IV (200mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10) : parmi les 237 patients inclus (hospitalisés hors réanimation pour Covid-19 confirmé avec pneumopathie confirmée radiologiquement, $SpO_2 < 94$ % ou $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ et délai maximal de 12 jours par rapport au début des symptômes, et ayant pu recevoir un traitement concomitant par lopinavir/ritonavir, interféron bêta et corticoïdes, l'amélioration clinique à J28 (définie par un delta d'au moins 2 points sur une échelle ordinale de 6 points ou par la sortie de l'hôpital) n'était pas différente entre les groupes (21 jours (13-28) dans le bras remdésivir *vs* 23 jours (15-28) dans le bras placebo ; HR 1,23 [0,87-1,75]) dans la population de l'analyse en intention de traiter, et similaire dans l'analyse en per-protocole. Le remdésivir n'a pas été associé à une amélioration clinique statistiquement significative à J14 et à J28. La mortalité à J28 était similaire dans les deux groupes de randomisation (14% dans le bras remdésivir *vs* 13% dans le bras placebo (différence de 1,1 % [95% CI 8,1-10,3]). La charge virale SARS-CoV-2 au niveau des sécrétions respiratoires (nasopharyngées ou oropharyngées) était de 4,7 log à *baseline* dans les deux bras de randomisation, et sa décroissance a été similaire dans les deux bras. L'arrêt prématuré de l'étude en raison de la fin de l'épidémie, abaissant sa puissance de 80% à 58%, et les anomalies mineures sur les conditions de randomisation et la mesure du critère principal affectent la validité de ces résultats.

L'essai international randomisé 1 :1, ouvert, de Goldman JD et al. [34] a comparé, dans 55 hôpitaux (États-Unis, Italie, Espagne, Allemagne, Hong-Kong, Singapour, Corée du sud et Taïwan), l'efficacité et la sécurité du remdésivir IV (200 mg à J1 puis 100 mg/j) pendant 5 jours ou pendant 10 jours. Les patients étaient âgés de plus de 18 ans (puis après amendement de plus 12 ans), atteints de forme grave de Covid-19 confirmé depuis au plus 4 jours, avec pneumonie documentée par imagerie, $SpO_2 \leq 94\%$ en air ambiant ou recevant une oxygénothérapie ; les critères de non inclusion et d'exclusion étaient, respectivement, les suivants : ventilation mécanique, ECMO, défaillance multiviscérale ; transaminases > 5 fois la normale, clairance de la créatinine estimée < 50 ml/mn, traitement avec activité potentielle contre le SARS-CoV-2 dans les 24 heures précédant le début du traitement de l'essai. La randomisation n'était pas stratifiée. La poursuite du traitement n'était pas imposée en cas d'amélioration clinique permettant la sortie d'hospitalisation avant la fin de la durée prévue par le bras de randomisation. Le suivi était prévu pendant 14 jours. Le critère de jugement principal initial était la proportion de patients ayant une température axillaire inférieure à 36,6°C à J14 ; il a été modifié par amendement pour un score clinique à J14 sur une échelle ordinale à 7 catégories (1 : décès ; 2 : hospitalisé sous ventilation mécanique ou ECMO ; 3 : hospitalisé sous ventilation non invasive ou optiflow ; 4 : hospitalisé sous oxygénothérapie ; 5 : hospitalisé sans oxygénothérapie mais nécessitant des soins médicaux; 6 : hospitalisé sans oxygène ni besoins de soins médicaux ; 7 : non hospitalisé) .

Parmi les 402 patients randomisés sur 408 évalués (202 dans le groupe traitement 5 jours et 200 dans le groupe traitement 10 jours), 397 ont commencé le traitement. Les analyses ajustées sur le score de gravité initial suggèrent que le score de gravité est amélioré de 2 points chez 64 % des patients du groupe traitement 5 jours *vs* 54 % des patients du groupe traitement 10 jours sans différence significative après ajustement sur le statut clinique à *baseline* ; p=0,14. odds-ratio=0,75 [0,51-1,12]. La durée médiane d'hospitalisation totale et depuis J1 du traitement chez les patients sortis à J14 ou avant était de 7 jours dans le bras 5 jours *vs* 8 jours dans le bras 10 jours. Le pourcentage de patients sortis d'hospitalisation à J14 était de 60% dans le bras traitement court *vs* 52% dans le bras traitement long. La mortalité à J14 était de 8% dans le bras traitement court *vs* 11 % dans le bras traitement long. La proportion de patients sortis d'hospitalisation était plus élevée chez les patients ayant eu des symptômes depuis moins de 10 jours avant la première dose de remdésivir (62% *vs* 49%). Le délai médian de récupération était de 10 jours chez les patients du groupe traitement court *vs* 11 jours chez les patients du traitement long sans différence significative y compris un peu après ajustement sur le statut clinique à *baseline*.

L'analyse de la publication montre que la randomisation n'est pas stratifiée sur la sévérité de la maladie ; il existe un déséquilibre entre les deux groupes sur la répartition du score de gravité initial, le critère de non inclusion « assistance respiratoire » n'ayant pas été respecté (Ventilation mécanique ou ECMO : 3% ; ventilation non invasive ou optiflow : 28%; oxygénothérapie bas débit : 55%; pas d'oxygéno-requérance : 14%, avec 26% des patients du groupe 5 jours et 35% de ceux du groupe 10 jours sous ventilation assistée à leur entrée dans l'étude). Seuls les arrêts de traitement sont indiqués, sans que la quantité exacte de suivi soit rapportée. Les résultats n'incluent pas de données virologiques (évolution de la charge virale SARS-CoV-2 sur prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires bas);

Cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du remdésivir, d'une part car il n'y a pas de groupe témoin sans traitement et d'autre part, car la comparaison souffre d'une accumulation d'anomalies majeures : caractère ouvert de l'étude, manque de précision sur les modalités exactes de la randomisation, déséquilibre à l'entrée d'une variable cliniquement importante, doute sur le respect des critères d'exclusion, analyse d'efficacité par sous-groupes de sévérité du Covid-19 correspondant à une stratification *a posteriori*.

L'essai de Beigel JH et al., [35] conduit dans 73 centres, majoritairement aux Etats Unis randomisé 1/1(randomisation centralisée et informatisée) a évalué l'effet du remdésivir (IV 200mg à J1 puis 100mg/j jusqu'à J10) comparativement à un placebo. La population de l'étude était des patients adultes hospitalisés avec Covid-19 confirmé par RT-PCR (quelle que soit l'origine du spécimen) dans les 72 heures précédant la randomisation (critère assoupli plus tard dans l'étude), avec infection respiratoire basse (infiltrats, SpO_2 <94 % ou besoin d'oxygène ou d'assistance ventilatoire). La randomisation était stratifiée sur le site et sur la gravité du Covid-19 (2 groupes de randomisation selon la gravité : a) formes sévères, définies par une fréquence respiratoire ≥ 24/min, ou une Sp02 ≤ 94% en air ambiant, ou une oxygéno-requérance, ou une assistance ventilatoire invasive ou non invasive ; b) formes modérées/moyennes, définies par une Sp02 > 94%, et une fréquence respiratoire < 24/mn). Le critère de jugement principal était la récupération à 28 jours (initialement prévu à 15 jours) définie par le passage au niveau 1, 2 ou 3 d'un score de gravité sur une échelle ordinale à 8 catégories, néanmoins manquante à la randomisation pour 46 sujets. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité et les effets indésirables. Le placebo vrai était non disponible dans certains centres dont tous les centres européens, et remplacé par du sérum physiologique avec cache. La description des traitements concomitants possibles dans certains centres n'est pas détaillée. Le suivi prévu était de 29 jours, avec un suivi post-hospitalisation par consultations présentielles, mais aussi la possibilité d'un suivi par entretien téléphonique.

Parmi les 1 107 patients évalués, 1 063 ont été randomisés (541 dans le bras remdésivir, 522 dans le bras placebo). Les patients âgés en moyenne de 59 ans, atteints de comorbidité dans 79% des cas, ont été inclus après un délai médian depuis le début des symptômes de 9 jours (IQR : 6 à 12) : 89 % avec une forme grave, dont 421 au niveau 5 du score de gravité. Le score de gravité initial manquait chez 5,4 % des patients traités par remdésivir et 3,3 % par placebo. Le suivi a été incomplet (suivi post-hospitalisation prévu de 29 jours, par visites mais possible par téléphone) et l'analyse préliminaire sur avis du Comité de suivi de l'étude, ne précise pas la quantité de suivi achevée. Le délai de récupération chez les patients traités par remdésivir a été de 11 jours contre 15 jours chez ceux ayant reçu le placebo (HR 1,32 (1,12-1,55)) ; cette différence était significative dans l'analyse des sous-groupes uniquement pour les personnes avec un score initial de gravité à 5 (HR 1,47 ; 1,17-1,84), sous-groupe avec les effectifs les plus importants. Les résultats ne montrent pas d'effet significatif sur la mortalité ni de différence sur les effets indésirables. L'analyse secondaire à J15 porte sur des effectifs systématiquement inférieurs aux effectifs randomisés pour tous les stades de gravité. Les traitements concomitants ont été possibles dans certains centres, mais ne sont pas détaillés. Des différences de procédures (type de placebo et suivi post-hospitalisation à domicile ou par téléphone) selon les sites sont rapportées. On note aussi un changement des critères d'inclusion dans le temps, une échelle de jugement avec deux catégories limites (3 et 4) dont la différence parait subjective, et un changement de définition du critère de jugement principal après l'inclusion de 72 patients. L'article n'est pas informatif sur la différence exacte entre la variable 'gravité de stratification' et le score de gravité du critère de jugement principal. L'analyse à J15 est difficilement interprétable, car on ne sait pas quel est l'effet des formes les plus bénignes qui n'ont été contactées que par téléphone et de l'exclusion des formes les plus graves dont le suivi n'est pas encore terminé. Les courbes de survie (figure 2 de l'article) montrent d'ailleurs bien que les effectifs sont faibles entre J15 et J29 et que les conclusions sur le critère de jugement initialement prévu au protocole pourraient être différentes. Par ailleurs, les courbes de survies figurant dans l'article et dans le Supplementary materials présentent des comparaisons qui ne correspondent pas aux groupes randomisés. Elles ne sont que descriptives et ne peuvent donc pas être interprétées en l'absence de prise en compte des différences de caractéristiques observées entre les sujets traités et non traités.

Il n'existe dans cet article aucune donnée virologique, et les résultats rapportés mériteraient d'être confortés par des données sur le délai de négativation de la RT-PCR ou de charge virale.

Au total, cet essai randomisé contre placebo, analysé avant la fin du suivi, comportant les faiblesses signalées précédemment, dont les résultats, portés essentiellement pas la partie US, suggère une réduction du délai de récupération clinique à J15, 4 jours plus court chez les patients traités par remdésivir, toutefois, aucun significatif sur la mortalité n'a été observé. Les analyses ne permettent pas de cibler un groupe particulier, en termes de gravité du Covid-19, qui serait plus à même de bénéficier de l'effet obtenu, car l'analyse secondaire selon les scores de gravité porte sur des effectifs de tailles différentes et ne correspond pas à la stratification *a priori*. La réduction du délai d'amélioration clinique chez les personnes traitées plus tôt nécessite une confirmation par l'analyse finale de cet essai et par des études sur de larges effectifs.

L'étude internationale de Grein J et al. [36] observationnelle, multicentrique, non comparative, a été menée entre le 25 janvier 2020 et le 7 mars 2020, chez 61 patients atteints de Covid-19 confirmé, hospitalisés, avec une $SpO_2 \leq 94\%$ et/ou une oxygénothérapie, ayant reçu au moins une dose de remdésivir dispensé en compassionnel (200 mg/j à J1 puis 100 mg/j pendant 10 jours). En l'absence de critère de jugement initial, l'évaluation a porté sur les besoins en oxygène, la sortie d'hospitalisation et les effets

indésirables, avec un suivi pendant au plus 28 jours après le début du traitement ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation ou le décès. Après exclusion de 8 sujets, l'analyse a porté sur 53 patients ([médiane d'âge à 64 ans (23 à 82 ans) ; hommes (75 %)], majoritairement sous ventilation invasive (n=34 ; 64 %) avec un traitement initié 12 jours (médiane ; interquartile 9-15) après le début des symptômes ; 40 d'entre eux (75 %) ont été traités pendant 10 jours (durée pleine de traitement). Après un suivi de 18 jours, 68 % des patients ont eu une amélioration en termes de besoins en oxygène, 15 % se sont aggravés. Parmi les 30 patients sous ventilation mécanique, 57 % ont été extubés et l'ECMO a été arrêtée chez 3 sur 4. Après 28 jours de suivi, 84 % des patients avaient une amélioration clinique (delta de 2 points ou plus sur une échelle ordinale de 6 points), significativement moins fréquente chez les patients sous ventilation invasive et chez les patients âgés de plus de 70 ans alors que 13 % (n=7) sont décédés.

Mais ces données observationnelles sont ininterprétables, car non comparatives et avec une prise en charge « standard of care » pouvant être variable entre les pays investigateurs. Les données sur les caractéristiques des patients sont incomplètes : pas de données sur les biomarqueurs. Aucune donnée virologique (résultats de RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvements naso-pharyngés ou prélèvements respiratoires bas) n'est fournie. Cette étude a été rejetée de notre analyse mais les raisons de ce rejet sont détaillées ici car ces résultats figuraient dans un avis spécifique sur le remdésivir.

Sécurité d'emploi

Il n'est pas noté de différence notable de tolérance du remdésivir dans l'étude de Wang Y et al.

3) Lopinavir/ritonavir

Efficacité

L'essai randomisé de Li Y et al. [11] a été mené en aveugle pour les patients mais pas pour les recruteurs. Sur 49 patients éligibles (avec formes mineures ou modérées de Covid-19), hospitalisés à Guangzhou (Chine), 44 ont été inclus et randomisés, dont 21 traités par lopinavir/ritonavir, 16 par umifénovir et 7 dans le groupe témoin, avec un suivi de 21 jours. Les traitements par lopinavir/ritonavir ou par umifénovir ne semblent pas montrer d'efficacité sur le délai de négativation de la PCR-SARS-CoV-2 dans les échantillons respiratoires (respectivement 8,5 jours, 7 jours, 4 jours), ni améliorer les symptômes cliniques de Covid-19, ni améliorer les lésions pulmonaires tomodensitométriques à 7 et 14 jours. Mais l'étude manque de puissance (arrêt de l'épidémie) et le protocole n'a pas été respecté.

L'étude observationnelle prospective monocentrique hospitalière de Yan D et al. [20] suggère une possible diminution de la durée de portage viral chez les patients traités par l'association lopinavir/ritonavir. Cette étude a inclus tous les patients diagnostiqués avec Covid-19, après confirmation par PCR (médiane âge = 52 ans (35-63)) et admis dans un des hôpitaux de Wuhan. L'âge (OR 1,03, IC 95 % 1,00-1,05, p=0,03) et l'absence de traitement par lopinavir/ritonavir (OR 2,42, 95 % IC 1,10-5,36, p=0,029) étaient des facteurs associés indépendants à une durée prolongée de détection du virus SARS-CoV-2 sur les prélèvements respiratoires dans le modèle logistique multivarié final. Mais ces résultats sont limités par l'absence d'ajustement correct par l'utilisation d'un score de propension et la durée limitée du suivi : la durée est tronquée pour les 48 sujets exclus et la médiane pour la durée de charge virale peut ne pas refléter la réalité.

La triple association interféron bêta-1b, lopinavir/ritonavir, ribavirine dans l'essai de phase II, multicentrique (6 hôpitaux de Hong-Kong), ouvert, prospectif, randomisé de Hung IFN et al. [3] a montré des résultats en intention de traiter significativement meilleurs dans le

groupe traité, évalués sur différents critères, en particulier le délai médian de négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 par rapport au début de l'étude, plus court dans le groupe traitement combiné (7 jours [IQR 5-11]) que dans le groupe témoin, traité uniquement par lopinavir/ritonavir (12 jours [8-15]) ; HR 4-37 [95 % IC 1-86-10-24], p=0-0010), mais également l'amélioration clinique et biologique. Les patients inclus étaient malades depuis 14 jours au maximum et avaient au moins une forme modérée (score 2 de NEWS). Cette étude en ouvert et en l'absence de comparaison avec un placebo a nécessité des analyses complexes, bien menées en raison de l'administration pendant des durées différentes de l'interféron. Les auteurs indiquent qu'un essai de phase III doit être poursuivi.

L'essai monocentrique de Cao B et al. [2], randomisé 1 :1 par blocs de 4, stratifié sur le type de ventilation à l'entrée, ouvert, chez des patients avec pneumopathie mais une saturation en O_2 normale n'a pas montré d'effet sur l'état clinique pulmonaire, ni sur le portage viral par détection de SARS-CoV-2 par RT-PCR. Malgré le défaut de puissance et la multiplicité des analyses secondaires post-hoc, sans ajustement, les résultats sont compatibles avec l'absence d'effet.

Sécurité d'emploi

Des effets indésirables mineurs ont été notés avec l'association lopinavir/ritonavir dans l'étude de Li Y et al. [11] : 24 % des patients sous lopinavir/ritonavir ont eu des effets indésirables (diarrhée 14,3 % ; perte d'appétit 9,5 % ; augmentation des ALAT 4,8 %) et aucun dans les deux autres groupes.

4) Umifénovir

Efficacité

L'essai de Li Y et al. (décrit dans le paragraphe précédent) n'a pas montré d'efficacité.

A l'inverse, l'étude observationnelle rétrospective de Deng L et al. [5] suggère que l'association de l'umifénovir et du lopinavir/ritonavir, chez 16 patients avec pneumopathie (confirmée radiologiquement), pourrait retarder la progression des lésions pulmonaires et réduire la charge virale naso-pharyngée de Sars-CoV-2 par rapport au lopinavir/ritonavir seul chez 17 patients appariés. En effet, le Sars-CoV-2 n'a pas pu être détecté après 7 jours sur 12/16 (75 %) des échantillons naso-pharyngés du groupe traitement combiné, contre 6 /17 (35 %) du groupe monothérapie ($p < 0,05$). Ce résultat sur un très petit effectif doit être confirmé par un essai randomisé bien mené.

5) Famotidine

Efficacité

L'étude purement observationnelle de Freedberg DE et al. [18] suggère un possible effet positif de la famotidine sur la survie sans intubation de 84 patients atteints de Covid-19 confirmé par PCR, hospitalisés en soins non intensifs. Le manque de standardisation et d'information sur les traitements concomitants et les effets indésirables imposent que ces résultats soient explorés dans des essais randomisés avant toute extrapolation.

6) Meplazumab

Efficacité

Dans une cohorte prospective de patients hospitalisés dans un centre avec des formes mineures, modérées et critiques de Covid-19, Bian H et al. [9] ont comparé l'évolution de 17 patients hospitalisés en centre de traitement à Xi'an (Chine) traités par 10 mg de

meplazumab IV (anticorps anti-CD147 humain) à J1, J2, J5, à celle de 11 patients témoins. L'amélioration de leur état clinique ou leur sortie de l'hôpital est survenue à J7, J14, J21 et J28 chez 17,6 % (n=3/17), 47,1 % (n=8/17), 82,4 % (n=14/17), et 94.1 % (n=16/17) des patients traités par meplazumab, contre 0 % (n=0/11), 27,3 % (n=3/11), 54,5 % (n=6/11), et 81,8% (n=9/11) des patients du groupe témoin (p=0,006). Cette cohorte comparative en ouvert sur un très faible nombre de patients, dont le traitement a été inégalement suivi et en l'absence de comparaison avec un placebo, doit être poursuivie par un essai contrôlé. Aucun détail n'a été fourni sur les effets indésirables dans cette première publication sur cette molécule.

7) Acide alpha-lipoïque

Efficacité

Un essai randomisé unicentrique en simple aveugle de Zhong M et al. [14] chez 17 patients (âge médian 63 ans), à un stade critique de Covid-19 (sans indication sur la méthode diagnostique ni sur les critères de gravité de l'infection), a comparé le score SOFA et la mortalité observés à ceux d'un groupe recevant un placebo. L'étude n'a pas montré de différence d'évolution clinique chez les 8 patients traités par l'acide alpha-lipoïque IV (1200 mg/j pendant 7 jours) et chez les 9 patients traités par placebo avec une quantité équivalente de solution saline. La différence de mortalité à 30 jours n'était pas significative (7/9 dans le groupe témoin et 3/8 dans le groupe traité). Cet essai aux méthodes imprécises, avec des effectifs extrêmement faibles (nombre de sujets nécessaire calculé sur la base d'une réduction de 50 % de la mortalité et une puissance de 68 %) n'apporte aucun élément en faveur d'une efficacité de cet acide gras, proposé pour ses propriétés antioxydantes.

Sécurité d'emploi :

Aucun effet indésirable n'a été noté dans l'étude de faible effectif de Zhong M et al. [14]

8) Ribavirine et interféron alpha

Efficacité

L'essai randomisé monocentrique, 1/1/1, par blocs de 9, centralisée, en ouvert de Chen Y et al. [15] a comparé trois groupes de patients traités par (i) ribavirine 2g par voie IV puis 400-600 mg x 3/j pendant 14j per os et interféron alpha inhalé 5MU x 2/j pendant 14 jours (33 patients) ; (ii) lopinavir/ritonavir 400mg/100mg x 2/j pendant 14 jours et interféron alpha inhalé (36 patients) ; (iii) triple association (32 patients). Les 101 patients, âgés de 18 à 65 ans (moyenne : 42,5 ans), avec Covid-19 (confirmé par PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement naso- ou oro-pharyngé) de gravité mineure à modérée, ont été suivis 4 semaines. Cette étude n'a pas montré de différence ni du délai de négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 entre les 3 groupes ni de l'évolution clinique. L'absence de groupe témoin, le groupe ribavirine étant la référence, les imprécisions de la méthode (pas d'hypothèse spécifiée ni de placebo) diminuent la validité de ces résultats.

Sécurité d'emploi :

Parmi les 101 patients de l'étude de Chen Y et al. [15], 5 patients avec aggravation clinique ont été retirés de l'étude ; 20 changements de traitement ont été réalisés du fait d'événements indésirables. Les diarrhées et vomissements étaient significativement plus fréquents dans le groupe triple traitement. Aucun décès n'a été noté.

9) Favipiravir

Efficacité

L'essai multicentrique prospectif randomisé de Chen C et al, [10] a comparé le favipiravir (1600 mg à J1 puis 600 mg x 2/j) à l'umifénovir (200 mg x 3/j), pendant une durée de 7 jours pouvant être étendue à 10 jours à la discrétion du clinicien pour les deux traitements, chez des patients avec forme modérée, grave ou critique de Covid-19, dans les 12 premiers jours des symptômes. Au total, 240 patients Covid-19 enrôlés ont été randomisés : 116/ 120 analysés dans bras favipiravir 120/120 dans le bras umifénovir. Le taux de guérison clinique à J7 ne différait pas au sein des deux groupes de traitement : groupe favipiravir (n=71/116) et groupe umifénovir (n=62/120) (p=0,14), différence du taux de guérison : 0,095 (IC 95 % [- 0,0305 à 0,2213]). Le délai d'apyrexie (1,70 jours, p < 0,0001) et de résolution de la toux (1,75 jours, p < 0,0001) était plus court dans le groupe favipiravir. Cet essai, avec des limites méthodologiques, ne montre pas l'efficacité du favipiravir comparé à l'umifénovir sur le critère principal de guérison clinique.

Sécurité d'emploi

L'événement indésirable le plus fréquemment observé associé au favipiravir (dans l'étude de Chen C. et al. [10] était l'augmentation de l'uricémie (16/116, OR : 5,52, p=0,0014). Aucun effet indésirable grave n'a été déclaré.

10) Corticoïdes

Efficacité

Dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée menée en Espagne de 2013 à 2018 par Villar J et al., [37] 277 patients hospitalisés en réanimation pour SDRA non lié au Covid-19, dont 139 traités par dexaméthasone (IV 20 mg J1-J5 puis 10 mg J6-10) et 138 dans le groupe témoin (soins intensifs seuls) ont été comparés. Les résultats de l'analyse en intention de traiter montrent un effet favorable de la dexaméthasone en termes de survie et de réduction de la durée de ventilation en jours, plus important qu'attendu par les auteurs (par rapport à une méta-analyse d'études antérieures) mais limités aux sujets sans comorbidité initiale.

La cohorte observationnelle rétrospective chinoise multicentrique de Wu J et al. [38] a évalué l'effet des corticoïdes chez des patients atteints de formes graves et critiques de Covid-19, nécessitant ventilation, réanimation, ou en état de choc ; 1 763 cas ont été inclus, dont 86 % avec forme grave, d'âge médian 61 ans. Les corticoïdes ont été administrés à 531 patients (à la dose moyenne quotidienne de 40 mg), et commencé dans les 24 h pour 67,6 %. Les groupes étaient différents sur l'âge, le sexe, les données biologiques et le tabagisme avec des durées de suivi variables. Les résultats sont rapportés pour un suivi à 28 jours mais les courbes de survie portent sur 81 jours. La mortalité était supérieure sous corticoïdes chez les patients avec formes graves (HR ajusté 2,83 ; IC 95 % 1,72 à 4,64) et critiques (HR à 3,02 ; IC 95 % 1,59-5,73). Cette étude de cohorte rétrospective de niveau de preuve faible suggère une surmortalité sous corticoïdes, mais avec des limites méthodologiques importantes.

La cohorte rétrospective unicentrique de Fernandez Cruz et al. [39], de faible niveau de preuve, a évalué si les corticoïdes, en IV quelle que soit la dose (en deux groupes IV en continu 1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou bolus de corticostéroïdes à haute-dose) peuvent améliorer la mortalité hospitalière des patients avec pneumonie Covid-19 comparativement à ceux sans corticoïdes chez 463 patients avec pneumonie Covid-19, selon la définition de l'OMS, avec SDRA et/ou syndrome hyper-inflammatoire, répartis en 67 patients non traités par corticoïdes, 310 avec méthylprednisolone (dont 22,5% ont eu ensuite bolus de corticoïdes) et 86 avec bolus de corticoïdes. L'analyse principale est non conforme à ce qui était prévu dans le protocole et ceci n'est pas rapporté par les auteurs. La mortalité hospitalière était 41,8 % plus faible dans le groupe traité : 13,9 % vs 23,9 %,

et après application du score de propension (par appariement), HR = 0,360 (0,139-0,932), p=0,035. Chez les patients avec SDRA sévère ou modéré, la mortalité était de 26,2 % *vs* 60,0 %, OR= 0,23 [0,08-0,71], p=0,014. En analyse multivariée, avec ou sans utilisation du score de propension, les facteurs associés à la mortalité étaient l'âge, une maladie rénale et le LDH ; les traitements par HCQ, lopinavir/ritonavir n'étaient pas associés à la mortalité. L'impact des corticoïdes chez les patients avec forme grave de Covid-19, SDRA ou syndrome hyper-inflammatoire doit être confirmé par des essais randomisés. Le jour du début du traitement, à distance des premiers symptômes, ici en moyenne à 10,8 jours et la dose appropriée doivent également être étudiés.

L'essai ouvert, contrôlé, randomisé 2.1, informatisé, non stratifié, de Horby et al [40] a proposé une gamme de traitements possibles avec les soins habituels chez les patients hospitalisés avec Covid-19. L'inclusion consécutive de tous les patients hospitalisés dans 176 centres hospitaliers anglais NHS avec suspicion clinique de COVID 19 ou PCR positive, quel que soit l'âge, y compris les femmes enceintes a permis de comparer la mortalité de 2 104 patients ayant reçu de la dexaméthasone à 4 321 patients avec soins courants. Au total, 482 (22,9%) patients ayant reçu de la dexaméthasone et 1110 (25,7 %) patients avec soins courants sont décédés dans les 28 jours (RR ajusté sur l'âge =0,83 ; [IC] à95 %= 0,75-0,93] ; P<0,0009. La durée d'hospitalisation est plus courte chez les patients traités (médiane :12 jours vs 13 jours) et la probabilité de sortie à 28 jours est supérieure (Rate ratio= 1,10 [1,03- 1,17] p=0,002). Chez les sujets les plus âgés, de plus de 80 ans (40,1% des patients ayant reçu de la dexaméthasone sont décédés, versus 42,9% des patients avec soins courants (RR non significatif = 0,89 [0,75-1,05]). L'analyse par sous-groupe de gravité, prévue dans le protocole, permet de montrer des différences (p tendance p<0,001) : La dexaméthasone a réduit les décès d'un tiers chez les patients sous ventilation mécanique invasive (29,3 % contre 41,74 %, RR 0,64 [95% IC 0,51 à 0,81]) ; d'un cinquième chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % contre 26,2%, RR 0,82 [95% CI 0,72 à 0,94] ; p=0,002), mais n'a pas réduit la mortalité chez les patients ne bénéficiant pas de support respiratoire au moment de la randomisation (17,8 % contre 14,0 %, RR 1,19 [95% CI 0,91 à 1,55] ; p=0,25), ni chez les patients de plus de 70 ans.

Ces analyses par sous-groupes prennent en compte la différence d'âge de 1 an entre les groupes randomisés. Les soins de support sont détaillés, seule l'azithromycine est fréquemment prescrite dans les 2 groupes (24 % dans le groupe traité et 25 % en SOC), quasiment pas de molécules antivirales.

Dans cet essai pragmatique, de fort niveau de preuve (malgré l'absence de randomisation dans les hôpitaux où la dexaméthasone était manquante ; 8 % des patients en soins courants ont reçu de la dexaméthasone, maintenus dans l'analyse en ITT et absence d'insu des praticiens), chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la dexaméthasone (6 mg/jour de 1 à 10 jours) a réduit la mortalité à 28 jours chez ceux qui recevaient une ventilation mécanique invasive ou de l'oxygène au moment de la randomisation, mais pas chez les patients ne recevant pas d'assistance respiratoire. La mortalité hospitalière dans cette population anglaise est élevée mais reste proche des données françaises du dernier point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France du 9 juillet 2020 (30,0 % chez les plus de 75 ans et 17,5 % chez les 65-74 ans).

11) Anakinra

Efficacité.

Une cohorte rétrospective unicentrique de Cavalli et al. [41] a comparé l'efficacité clinique à 21 jours de Anakinra à faible dose (100 mg x 2/j en sous-cutané) ou forte dose (5 mg/kg, 2x/j) chez les patients hospitalisés à Milan, pour Covid-19 modérés à graves, avec SDRA et

hyper-inflammation (avec ventilation non invasive) traités du 17 au 27 mars 2020, comparativement à ceux recevant le SOC du 10 au 17 mars 2020. Tous les patients avaient reçu 2 fois/j : HCQ 200 mg, et lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg et AZI ou céfixime qui faisaient partie du SOC. Parmi les 29 patients d'âge médian 62 ans (IQR 55-72) traités par anakinra haute dose, 21 (72 %) ont amélioré leur fonction respiratoire. Parmi les 16 patients d'âge médian 70 ans (IQR 64-78) qui ont reçu le SOC, 50 % ont amélioré leur fonction respiratoire. La survie cumulative à 21 jours était de 90 % dans le groupe anakinra forte dose et 56 % dans le groupe SOC (p= 0,009) (HR = 0,20. [95% CI 0,04–0,63]). Il n'y avait pas de différence significative sur l'abandon de la ventilation mécanique (HR = 0,5 ; [IC 95 % 0,16–1,30] p=0,15). L'anakinra faible dose n'a pas montré d'efficacité.

Cette étude, de faible niveau de preuve, suggère l'impact du traitement par anakinra, antagoniste IL1, à forte dose sur le taux de protéine C et sur la survie à 21 jours de patients gravement atteints par la Covid-19, avec SDRA modéré à grave, mais ne montre pas d'effet sur le sevrage en O_2. Mais le faible nombre de patients inclus, la comparaison avec une cohorte historique (même si c'est une semaine avant), traités par le SOC qui comprend de nombreuses molécules, elles-mêmes utilisées en traitement antiviral en essai clinique et l'analyse descriptive, non ajustée, limite fortement ces résultats. Un essai randomisé bien mené est indispensable. A partir de cette première étude publiée, il est impossible de conclure à une quelconque efficacité.

L'étude parisienne unicentrique de Huet et al. [42] a comparé une cohorte prospective (du 24 mars au 11 avril 2020) afin d'évaluer l'efficacité de l'anakinra sous-cutané (100 mg deux fois par jour pendant 72 heures, puis 100 mg par jour pendant 7 jours – ou 72 h si fonction rénale défaillante), chez 52 patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19, à une cohorte historique rétrospective (initiée le 18 mars 2020) de 44 patients avec soins courants en mars 2020 (hydroxychloroquine 600 mg/j pendant 10 j, azithromycine 250 mg/j pendant 5 j, et ceftriaxone IV 1 g/j ou amoxicilline 3 g/j durant 7 j et pour certains patients, un bolus de 500 mg méthylprednisolone). Le critère composite incluant les besoins en ventilation mécanique ou le décès était plus rare chez les patients traités (HRa = 0,22 [0,1-0,49] p=0,0002). Cette étude comparative non randomisée de niveau de preuve faible suggère l'intérêt du traitement par anakinra chez des patients atteints de Covid grave avec atteinte pulmonaire bilatérale et syndrome inflammatoire ; mais l'analyse multivariée avec un ajustement manquant sur certaines variables, (choisies uniquement au seuil à 0,05), ne compense pas totalement l'inclusion de groupes non comparables avec des différences majeures qui ne sont pas même pas en parallèle. Et il est dommage de ne pas avoir réalisé d'emblée un essai clinique randomisé qui aurait pu donner un résultat fiable.

Sécurité.

Dans l'étude de Cavalli [41], l'anakinra a été bien toléré, mais arrêt de traitement chez 24 % des patients, à 9 jours (médiane et IQR 8-10) pour infection locale à staphylocoques ou augmentation des enzymes hépatiques. Chez les patients traités par SOC, 13 % ont eu bactériémie et 31 % augmentation des enzymes hépatiques. Dans l'étude du Huet et al., les effets indésirables (foie et thrombose) étaient plus fréquents chez les patients traités par anakinra.

12) Colchicine

Efficacité

L'essai ouvert multicentrique de Deftereos et al. [43], (Deftereos SG et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. The GRECCO-19

Randomized Clinical Trial. JAMA Ntwok Open. 3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136), randomisé électroniquement par bloc 1:1 a comparé l'effet de la colchicine à dose faible (charge 1,5 mg puis 0,5 mg, abaissé si association avec azithromycine) au SOC sur les biomarqueurs et l'évolution clinique chez 110 patients hospitalisés pour Covid 19, dont 105 analysés après 5 abandons post-randomisation. Le SOC comprend hydroxy-chloroquine (98,1 %) et azithromycine (92,4 %) et respectivement 98,1 % et 92,4 % des patients ont été traités ; pas de placebo. Les auteurs ont montré une différence significative de la survie sans événement chez les patients traités par colchicine ainsi que moins de changement de seuils cliniques sur l'échelle ordinale en 7 points de l'OMS (OR : 0,11 (0,01-0,96)), mais avec une très grande imprécision autour de la mesure de l'effet et une inflation du risque alpha. Cette étude de niveau de preuve intermédiaire, dont les effectifs n'ont pas été atteints faute de patients, n'apporte pas d'éléments probants forts pour une efficacité de la colchicine mais oriente vers la nécessité d'essais randomisés mieux menés.

Sécurité

Dans l'étude de Deftereos et al. [43], les diarrhées étaient plus fréquentes sous colchicine.

13) Plasma

Efficacité

Un essai multicentrique, en ouvert, de Li L. et al. [44], randomisé 1:1, informatisé, stratifié sur gravité et bloc de 4, a évalué l'efficacité et la sécurité du plasma de convalescent (4 à 13 ml/kg) ajouté aux soins courants, comparé aux soins courants, chez 103 patients Covid-19 graves ou en menace vitale, dont 52 plasma et 51 SOC (sur les 200 prévus initialement, l'étude étant terminée précocement par fin d'épidémie) du 14 février à 1er avril 2020.

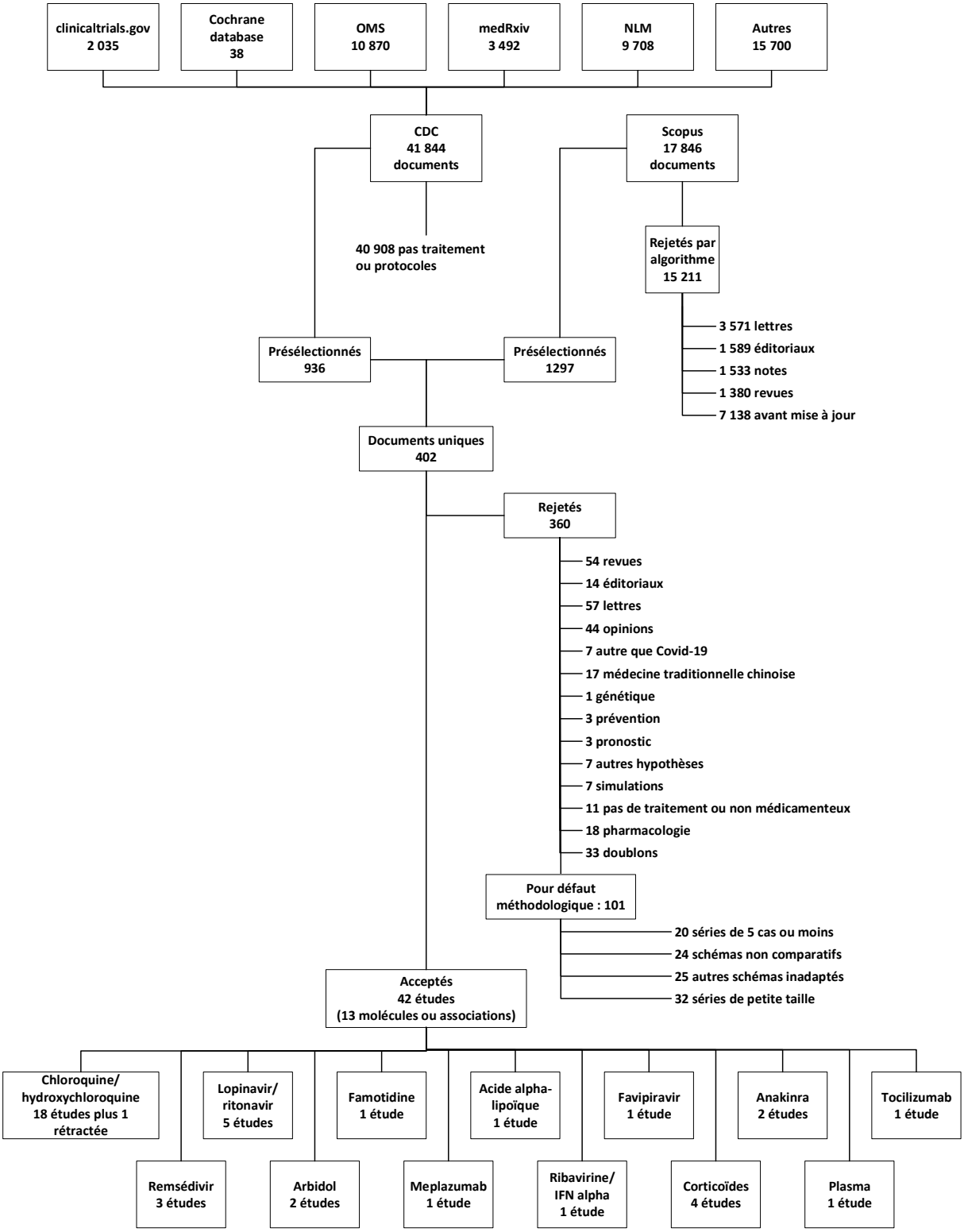
Les résultats de cette étude de niveau de preuve intermédiaire ne sont pas en faveur d'un effet du plasma, mais l'interprétation doit être prudente du fait du manque de puissance (IC large…). L'analyse en sous-groupes montre un impact chez patients graves (HR : 2,15 (1,07 % à 4,32 %)) ; mais pourrait être un mixte entre ceux qui pourraient être aggravés ; (menace vitale : HR : 0,88 (0,30 à 2,63)) et ceux chez qui le traitement pourrait être bénéfique

14) Tocilizumab

Efficacité

L'étude comparative observationnelle au design peu adapté sur un effectif limité de patients COVID-19 de Campochiaro [45] a étudié l'effet du Tocilizumab (400 mg IV 1 ou 2 injections) ajouté ou non au traitement standard sur la mortalité ou l'amélioration clinique. A partir de cette première étude publiée il est impossible de conclure sur l'intérêt du tocilizumab.

Figure : Diagramme de flux de la sélection des documents rejetés, analysés et retenus dans l'analyse critique les études thérapeutiques



Liste des exclusions

Revues exclues (54)
EDITORIAUX EXCLUS (14)
Lettres à la redaction (57)
OPINIONS (44)
Pas Covid
Genetique (1)
Prévention (3)
Médecine traditionnelle (17)
Pronostic (3)
Soins courants (4)
Etudes de cas (20)
Schémas non comparatifs (24)
Autres schémas inadaptés (25)
Autres hypothèses (7)
Séries de cas de petite taille (32)
Simulations (7)
Pas de traitement ou pas de traitement médicamenteux (11)
Pharmacologie (18)
Doublons (33)

Revues exclues (54)

	Revues
1.	Aggarwal et al. Cardiovascular Safety of Potential Drugs for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.054 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914920304896
2.	Bienvenu et al. Systematic review of registered trials of Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 health-care workers at the first third of 2020 DOI: 10.1016/j.onehlt.2020.100141 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235596/
3.	Chacko et al. Hydroxychloroquine in COVID-19: A systematic review and meta-analysis DOI: 10.1101/2020.05.14.20101774 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/19/2020.05.14.20101774.abstract
4.	Davies et al. Remdesivir in treatment of COVID-19: A systematic benefit-risk assessment DOI: 10.1101/2020.05.07.20093898 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/12/2020.05.07.20093898.abstract
5.	Fajgenbaum et al. Treatments administered to the first 9,152 reported cases of COVID19: a systematic review DOI: 10.1101/2020.05.07.20073981 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/11/2020.05.07.20073981.abstract
6.	Feng FT. Et al. Qigong for the Prevention, Treatment, and Rehabilitation of COVID-19 Infection in Older Adults DOI : https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.012 – URL : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748120303419
7.	Fragkou D et al. Review and methodological analysis of trials currently testing treatment and prevention options for the novel coronavirus disease (COVID-19) globally. medRxiv. 10.1101/2020.04.27.20080226
8.	Gbinigie et al. Should azithromycin be used to treat COVID-19 ? A rapid review DOI : 10.3399/bjgpopen20X101094 – URL :
9.	Hassani et al. Hydroxychloroquine as antiviral prophylaxis for exposed caregivers to Covid-19 : an urgent appraisal is needed DOI : 10.1016/j.jiph.2020.05.005 – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211565/
10.	Infante et al. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes : risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic DOI : 10.1111/1753-0407.13053 – URL :
11.	Jankelson et al. QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19 : a systematic review DOI : 10.1016/j.hrthm.2020.05.008 – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211688/
12.	Kim MSK. et al. Comparative Efficacy and Safety of Pharmacological Managements for Hospitalized COVID-19 Patients: Protocol for Systematic Review and Trade-Off Network Meta-Analysis DOI: 10.1101/2020.05.18.20103697 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/22/2020.05.18.20103697.abstract
13.	Kong H et al. Study on the feasibility of PD-1/PD-L1 inhibitor in the treatment of coronavirus disease 2019. Open Access (OA) Online-First Publ. Res. Pap. COVID-19
14.	Li XS. et al. Research progress of ginseng prescription, ginseng and ginsenoside in prevention and treatment of viral diseases DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx

15.	Liu XZ. et al. Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS) DOI: 10.1002/14651858.CD004882.pub3 - URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004882.pub3
16.	McArthur et al. COVID-19; Systematic and literature review of transmission, case definitions, clinical management and clinical trials DOI: 10.1101/2020.05.14.20102475 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/20/2020.05.14.20102475.abstract
17.	Meneguzzo et al. Review of Evidence Available on Hesperidin-Rich Products as Potential Tools against COVID-19 and Hydrodynamic Cavitation-Based Extraction as a Method of Increasing Their Production DOI: 10.3390/PR8050549 - URL: https://www.mdpi.com/2227-9717/8/5/549
18.	Michaud et al. Risk of drug-induced Long QT Syndrome associated with the use of repurposed COVID-19 drugs: a systematic review DOI: - URL: https://www.medrxiv.org/
19.	Nguyen AAH. et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! DOI: 10.1016/j.clim.2020.108459 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/
20.	Ning WL. et al. Advances in therapeutic drugs and vaccine of corona virus disease 2019 DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx
21.	Oren et al. The Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications: Understanding Safety Discrepancies to Improve Interpretation and Design of Clinical Trials DOI: https://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008688 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32436730; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32436730&id=10.1161%2FCIRCEP.120.008688&issn=1941-3084&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Circulation%3A+Arrhythmia+and+Electrophysiology&atitle=The+Use+of+Chloroquine+and+Hydroxychloroquine+in+COVID-19+and+Cardiovascular+Implications%3A+Understanding+Safety+Discrepancies+to+Improve+Interpretation+and+Design+of+Clinical+Trials.&aulast=Oren&pid=%3Cauthor%3EOren+O%2CYang+EH%2CGluckman+TJ%2CMichos+ED%2CBlumenthal+RS%2CGersh+BJ%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32436730%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
22.	Osborne et al. Systematic benefit-risk assessment for the use of chloroquine or hydroxychloroquine as a treatment for COVID-19: Establishing a framework for rapid decision-making DOI: 10.1101/2020.05.07.20093989 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/12/2020.05.07.20093989.abstract
23.	Pan American Health et al. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research, 6 April 2020 DOI: - URL: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52094
24.	Pan American Health et al. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research, 8 May 2020 DOI: - URL: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52105
25.	Patil VMS. et al. A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117775 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211740/
26.	Pawar AYH. et al. Convalescent plasma: A possible treatment protocol for COVID-19 patients suffering from diabetes or underlying liver diseases DOI: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.023 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301429

27.	Pepperrell et al. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19 DOI: - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32405422; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32405422&id=&issn=2055-6640&isbn=&volume=6&issue=2&spage=52&pages=52-60&date=2020&title=Journal+of+Virus+Eradication&atitle=Review+of+safety+and+minimum+pricing+of+nitazoxanide+for+potential+treatment+of+COVID-19.&aulast=Pepperrell&pid=%3Cauthor%3EPepperrell+T%2CPilkington+V%2COwen+A%2CWang+J%2CHill+AM%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32405422%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EEditorial%3C%2FDT%3E
28.	Pilkington et al. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? DOI: - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32405421; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32405421&id=&issn=2055-6640&isbn=&volume=6&issue=2&spage=45&pages=45-51&date=2020&title=Journal+of+Virus+Eradication&atitle=A+review+of+the+safety+of+favipiravir+-+a+potential+treatment+in+the+COVID-19+pandemic%3F.&aulast=Pilkington&pid=%3Cauthor%3EPilkington+V%2CPepperrell+T%2CHill+A%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32405421%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EEditorial%3C%2FDT%3E
29.	Poti et al. Treatments for COVID-19: emerging drugs against the coronavirus DOI: https://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i2.9639 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32420936; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32420936&id=10.23750%2Fabm.v91i2.9639&issn=0392-4203&isbn=&volume=91&issue=2&spage=118&pages=118-136&date=2020&title=Acta+Bio-Medica+de+l+Ateneo+Parmense&atitle=Treatments+for+COVID-19%3A+emerging+drugs+against+the+coronavirus.&aulast=Poti&pid=%3Cauthor%3EPoti+F%2CPozzoli+C%2CAdami+M%2CPoli+E%2CCosta+LG%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32420936%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
30.	Qaseem AY. et al. Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? DOI: 10.7326/m20-1998 - URL:
31.	Rawaf SA. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine effectiveness in human subjects during coronavirus: a systematic review DOI: 10.1101/2020.05.07.20094326 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/11/2020.05.07.20094326.abstract
32.	Ren W et al. Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 10.1101/2020.05.02.20088872
33.	Ricco et al. Stop playing with data: there is no sound evidence that Bacille Calmette-Guerin may avoid SARS-CoV-2 infection (for now) DOI: https://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i2.9700 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32420947; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32420947&id=10.23750%2Fabm.v91i2.9700&issn=0392-4203&isbn=&volume=91&issue=2&spage=207&pages=207-213&date=2020&title=Acta+Bio-Medica+de+l+Ateneo+Parmense&atitle=Stop+playing+with+data%3A+there+is+no+sound+evidence+that+Bacille+Calmette-

	Guerin+may+avoid+SARS-CoV-2+infection+%28for+now%29.&aulast=Ricco&pid=%3Cauthor%3ERicco+M%2CGualerzi+G%2CRanzieri+S%2CBragazzi+NL%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32420947%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
34.	Rios A et al. Effectiveness and safety of antiviral or antibody treatments for coronavirus. medRxiv. 10.1101/2020.03.19.20039008
35.	Rodel et al. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? DOI: 10.1007/s00066-020-01635-7 - URL:
36.	Rojek et al. Compassionate drug (mis)use during pandemics: lessons for COVID-19 from 2009 DOI: 10.1101/2020.05.07.20094839 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/12/2020.05.07.20094839.abstract
37.	Sa R-N-B. et al. Rational drug use strategy of traditional Chinese medicine for prevention and treatment of COVID-19 in the elderly patients DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx
38.	Schijns VL. et al. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity DOI: 10.1002/eji.202048693 - URL:
39.	Shyh GIN. et al. ACE Inhibitors and ARBs in Patients with COVID-19: Friend or Foe? DOI: 10.1097/crd.0000000000000319 - URL:
40.	Singh AKS. et al. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis." DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.017 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215156/
41.	Singh AKS. et al. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies DOI: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301375
42.	Siordia et al. Systematic and Statistical Review of COVID19 Treatment Trials DOI: 10.1101/2020.05.16.20102095 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/20/2020.05.16.20102095.abstract
43.	Su GX. et al. Progress in antiviral therapy of new coronavirus pneumonia DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx
44.	Troldborg et al. [Lack of clinical evidence for the use of hydroxychloroquine to treat SARS-CoV-2 infection] DOI: - URL:
45.	Tselios et al. Hydroxychloroquine against COVID-19: A critical appraisal of the existing evidence DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.2064 - URL:
46.	Valk et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review DOI: 10.1002/14651858.CD013600 - URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013600
47.	Veronese et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature DOI: https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00170 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32391369; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32391369&id=10.3389%2Ffmed.2020.00170&issn=2296-858X&isbn=&volume=7&issue=&spage=170&pages=170&date=2020&title=Frontiers+in+Medicine&atitle=Use+of+Corticosteroids+in+Coronavirus+Disease+2019+Pneumonia%3A+A+Systematic+Review+of+the+Literature.&aulast=Veronese&pid=%3Cauthor%3EVeronese+N%2CDemurtas+J%2CYang+L%2CTonelli+R%2CBarbagallo+M%2CLopalco+P%2CLagolio+E%2CCelotto+S%2CPizzol+D%2CZou+L%2CTully+MA%2CIlie+PC%2CTrott+M%2CLopez-Sanchez+GF%2CSmith+L%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32391369%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ESystematic+Review%3C%2FDT%3E
48.	Wang JT. et al. Efficacy and safety of antibiotic agents in children with COVID-19: a rapid review DOI: - URL: https://www.medrxiv.org/

49.	Watson et al. Anti-Coagulant and Anti-Platelet Therapy in the COVID-19 Patient: A Best Practices Quality Initiative Across a Large Health System DOI: 10.1080/21548331.2020.1772639 - URL:
50.	Yan JL. et al. Research Progress of Drug Treatment in Novel Coronavirus Pneumonia DOI: https://dx.doi.org/10.1208/s12249-020-01679-z - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32405780; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32405780&id=10.1208%2Fs12249-020-01679-z&issn=1530-9932&isbn=&volume=21&issue=4&spage=130&pages=130&date=2020&title=AAPS+PharmSciTech&atitle=Research+Progress+of+Drug+Treatment+in+Novel+Coronavirus+Pneumonia.&aulast=Yan&pid=%3Cauthor%3EYan+J%2CLiu+A%2CHuang+J%2CWu+J%2CFan+H%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32405780%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
51.	Yang T-HC. et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Hydroxychloroquine in COVID-19 DOI: 10.1101/2020.05.07.20093831 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/12/2020.05.07.20093831.abstract
52.	Ye ZW. et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis DOI: https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200645 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32409522; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32409522&id=10.1503%2Fcmaj.200645&issn=0820-3946&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=CMAJ+Canadian+Medical+Association+Journal&atitle=Efficacy+and+safety+of+corticosteroids+in+COVID-19+based+on+evidence+for+COVID-19%2C+other+coronavirus+infections%2C+influenza%2C+community-acquired+pneumonia+and+acute+respiratory+distress+syndrome%3A+a+systematic+review+and+meta-analysis.&aulast=Ye&pid=%3Cauthor%3EYe+Z%2CWang+Y%2CColunga-Lozano+LE%2CPrasad+M%2CTangamornsuksan+W%2CRochwerg+B%2CYao+L%2CMotaghi+S%2CCouban+RJ%2CGhadimi+M%2CBala+MM%2CGomaa+H%2CFang+F%2CXiao+Y%2CGuyatt+GH%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32409522%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
53.	Zhang WZ. et al. Recent advances of therapeutic targets and potential drugs of COVID-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1691/ph.2020.0431 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32393419; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32393419&id=10.1691%2Fph.2020.0431&issn=0031-7144&isbn=&volume=75&issue=5&spage=160&pages=160-162&date=2020&title=Pharmazie&atitle=Recent+advances+of+therapeutic+targets+and+potential+drugs+of+COVID-19.&aulast=Zhang&pid=%3Cauthor%3EZhang+W%2CZhang+P%2CWang+G%2CCheng+W%2CChen+J%2CZhang+X%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32393419%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
54.	Zhu RL et al. Systematic Review of the Registered Clinical Trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv. 10.1101/2020.03.01.20029611

EDITORIAUX EXCLUS (14)

	Éditoriaux
1.	Bonow AF et al. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. JAMA cardiology. 10.1001/jamacardio.2020.1782
2.	Gendrot E et al. Chloroquine as a prophylactic agent against COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents.10.1016/j.ijantimicag.2020.105980
3.	Ledford H. Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments. Nature. 10.1038/d41586-020-01165-3
4.	Plaze D et al. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19: étude reCoVery. https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.010
5.	Vinetz JM. et al. Lack of efficacy of hydroxychloroquine in covid-19 DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2018 - URL: https://search.proquest.com/docview/2404526512?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=unknown&sid=ProQ:ProQ%3Asciencejournals&atitle=Lack+of+efficacy+of+hydroxychloroquine+in+covid-19&title=BMJ+%3A+British+Medical+Journal+%28Online%29&issn=&date=2020-05-19&volume=369&issue=&spage=&au=Vinetz%2C+Joseph+M&isbn=&jtitle=BMJ+%3A+British+Medical+Journal+%28Online%29&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1136%2Fbmj.m2018
6.	Moore N. et al. Chloroquine for COVID-19 Infection: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s40264-020-00933-4 - URL: https://search.proquest.com/docview/2395279380?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=Chloroquine+for+COVID%E2%80%9119+Infection%3A+An+International+Journal+of+Medical+Toxicology+and+Drug+Experience+An+International+Journal+of+Medical+Toxicology+and+Drug+Experience&title=Drug+Safety&issn=01145916&date=2020-05-01&volume=43&issue=5&spage=393&au=Moore%2C+Nicholas&isbn=&jtitle=Drug+Safety&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1007%2Fs40264-020-00933-4
7.	The Lancet et al. The resurgence of convalescent plasma therapy DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026%2820%2930117-4 - URL: http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-haematology/; http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=2005700002; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=10.1016%2FS2352-3026%252820%252930117-4&issn=2352-3026&isbn=&volume=7&issue=5&spage=e353&pages=e353&date=2020&title=The+Lancet+Haematology&atitle=The+resurgence+of+convalescent+plasma+therapy&aulast=The+Lancet&pid=%3Cauthor%3EThe+Lancet+Haematology%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E2005700002%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EEditorial%3C%2FDT%3E
8.	Turner JR. et al. New FDA Guidance on General Clinical Trial Conduct in the Era of COVID-19 DOI: 10.1007/S43441-020-00160-0 - URL:

9.	AlAkhras AA. et al. Use of specific antimicrobials for COVID-19: should we prescribe them now or wait for more evidence? DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137990 - URL:
10.	Anonymous et al. Coronavirus drugs trials must get bigger and more collaborative DOI: https://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01391-9 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32405023; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32405023&id=10.1038%2Fd41586-020-01391-9&issn=0028-0836&isbn=&volume=581&issue=7807&spage=120&pages=120&date=2020&title=Nature&atitle=Coronavirus+drugs+trials+must+get+bigger+and+more+collaborative.&aulast=&pid=%3Cauthor%3Eanonymous%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32405023%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ENews%3C%2FDT%3E
11.	Battaglini D. et al. Emerging therapies for COVID-19 pneumonia DOI: https://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1771694 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32419517; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32419517&id=10.1080%2F13543784.2020.1771694&issn=1354-3784&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Expert+Opinion+on+Investigational+Drugs&atitle=Emerging+therapies+for+COVID-19+pneumonia.&aulast=Battaglini&pid=%3Cauthor%3EBattaglini+D%2CRobba+C%2CBall+L%2CCruz+FF%2CSilva+PL%2CPelosi+P%2CRocco+PRM%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32419517%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
12.	Ghanavi JF. et al. The effectiveness of cold atmospheric plasma by inhaling anesthetic mask or through bronchoscopy against COVID-19 DOI: 10.4103/bbrj.bbrj_27_20 - URL: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084597827&doi=10.4103%2fbbrj.bbrj_27_20&partnerID=40&md5=40e3ff07bb3e5168b76806bb5b7db9d0
13.	Ledford H. et al. CHLOROQUINE HYPE DERAILS CORONAVIRUS DRUG TRIALS DOI: http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01165-3 - URL: https://search.proquest.com/docview/2400105337?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=CHLOROQUINE+HYPE+DERAILS+CORONAVIRUS+DRUG+TRIALS&title=Nature&issn=00280836&date=2020-04-30&volume=580&issue=7805&spage=573&au=Ledford%2C+Heidi&isbn=&jtitle=Nature&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1038%2Fd41586-020-01165-3
14.	Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 — Searching for Evidence. NEJM published on June 3, 2020 . DOI: 10.1056/NEJMe2020388

Lettres à la redaction (57)

	Lettres à la redaction
1.	Cao D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19. Reply. New England journal of medicine. 10.1056/NEJMc2008043
2.	Carmona-Bayonas P et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19.New England journal of medicine. 10.1056/NEJMc2008043
3.	Corrao G et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19. New England journal of medicine. 10.1056/NEJMc2008043
4.	Dalerba B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19. New England journal of medicine 10.1056/NEJMc2008043
5.	Fang Q et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-1. Journal of Infection. 10.1016/j.jinf.2020.03.039
6.	Filocamo F et al. Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs. Journal of rheumatology. 10.3899/jrheum.200483
7.	Havlichek D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19. New England journal of medicine. 10.1056/NEJMc2008043
8.	Hidvegi M. Inhaled Nebulized Sodium Pyruvate Use in COVID-19 Patients. Israel Medical Association Journal: Imaj
9.	Kunz KM. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19. New England journal of medicine. 10.1056/NEJMc2008043
10.	Funck-Brentano C., et al.. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31174-0.pdf
11.	Miyasaka M. Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? EMBO molecular medicine. 10.15252/emmm.202012661
12.	Principi S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. Lancet Infectious Diseases. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6
13.	Xie S et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. Journal of Infection. 10.1016/j.jinf.2020.03.044
14.	Menezes-Rodrigues F. et al. Anticoagulant and antiarrhythmic effects of heparin in the treatment of COVID-19 patients DOI: 10.1111/jth.14902 - URL:
15.	Napolitano M. et al. Safety of dupilumab in atopic patients during COVID-19 outbreak DOI: https://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1771257 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32419563; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32419563&id=10.1080%2F09546634.2020.1771257&issn=0954-6634&isbn=&volume=&issue=&spage=1&pages=1-5&date=2020&title=Journal+of+Dermatological+Treatment&atitle=Safety+of+dupilumab+in+atopic+patients+during+COVID-

	19+outbreak.&aulast=Napolitano&pid=%3Cauthor%3ENapolitano+M%2CPatruno+C%2CRuggiero+A%2CNocerino+M%2CFabbrocini+G%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32419563%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
16.	Omarjee L. et al. Can Ticagrelor be used to prevent sepsis-induced coagulopathy in COVID-19? DOI: 10.1016/j.clim.2020.108468 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240255/
17.	Pantos C. et al. Use of triiodothyronine to treat critically ill COVID-19 patients: a new clinical trial DOI: 10.1186/s13054-020-02934-2 - URL:
18.	Romano M. et al. Hydroxychloroquine and ritonavir for COVID-19 infection: a possible synergic toxicity for retinal pigmented epithelium DOI: 10.1007/s00417-020-04727-3 - URL:
19.	Romao V. et al. No evidence so far on the protective effect of hydroxychloroquine to prevent COVID-19: response to the comment by Joob and Wiwanitkit DOI: https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217665 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32404340; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32404340&id=10.1136%2Fannrheumdis-2020-217665&issn=0003-4967&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Annals+of+the+Rheumatic+Diseases&atitle=No+evidence+so+far+on+the+protective+effect+of+hydroxychloroquine+to+prevent+COVID-19%3A+response+to+the+comment+by+Joob+and+Wiwanitkit.&aulast=Romao&pid=%3Cauthor%3ERomao+VC%2CCruz-Machado+AR%2CFonseca+JE%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32404340%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
20.	Shalhoub S. et al. Interferon beta-1b for COVID-19 DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31101-6 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620311016
21.	Standing JF. et al. Response to: Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing: Quantitative Clinical Pharmacology Input to SARS-CoV-2 Therapeutics Should Be Based on Robust Data DOI: 10.1002/cpt.1872 - URL:
22.	Thachil JT. et al. Type and dose of heparin in Covid-19: Reply DOI: https://dx.doi.org/10.1111/jth.14870 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32329221; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32329221&id=10.1111%2Fjth.14870&issn=1538-7836&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Journal+of+Thrombosis+%26+Haemostasis&atitle=Type+and+dose+of+heparin+in+Covid-19%3A+Reply.&aulast=Thachil&pid=%3Cauthor%3EThachil+J%2CTang+N%2CGando+S%2CFalanga+A%2CLevi+M%2CClark+C%2CIba+T%2CCattaneo+M%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32329221%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
23.	Tunesi SB. et al. Prescribing COVID-19 treatments: what we should never forget DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.018 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016344532030298X
24.	Wu JW. et al. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2015312 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412708;

	http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412708&id=10.1056%2FNEJMc2015312&issn=0028-4793&isbn=&volume=382&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=New+England+Journal+of+Medicine&atitle=Compassionate+Use+of+Remdesivir+in+Covid-19.&aulast=Wu&pid=%3Cauthor%3EWu+J%2CWu+B%2CLai+T%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412708%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
25.	Yang SSL. et al. Corticosteroids for critically ill COVID-19 patients with cytokine release syndrome: a limited case series DOI: 10.1007/s12630-020-01700-w - URL: http://link.springer.com/10.1007/s12630-020-01700-w
26.	Zeng FC. et al. Convalescent plasma for patients with COVID-19 DOI: 10.1073/pnas.2006961117 - URL:
27.	Allaouchiche B. et al. Immunotherapies for COVID-19: restoring the immunity could be the priority DOI: 10.1016/j.accpm.2020.05.009 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238989/
28.	Annangi S. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: A word of caution DOI: https://dx.doi.org/10.1111/resp.13845 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32394513; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32394513&id=10.1111%2Fresp.13845&issn=1323-7799&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Respirology&atitle=Chloroquine+and+hydroxychloroquine+for+COVID-19%3A+A+word+of+caution.&aulast=Annangi&pid=%3Cauthor%3EAnnangi+S%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32394513%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
29.	Baldelli S. et al. Lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: maybe yes, but at what dose? DOI: 10.1093/jac/dkaa190 - URL:
30.	Barnbaum D. et al. Data Safety Monitoring during Covid-19: Keep On Keeping On DOI: 10.1002/eahr.500053 - URL:
31.	Bonovas S. et al. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2015312 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412705; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412705&id=10.1056%2FNEJMc2015312&issn=0028-4793&isbn=&volume=382&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=New+England+Journal+of+Medicine&atitle=Compassionate+Use+of+Remdesivir+in+Covid-19.&aulast=Bonovas&pid=%3Cauthor%3EBonovas+S%2CPiovani+D%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412705%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
32.	Bygbjerg IC. et al. [Brug af hydroxychloroquin til COVID-19] DOI: - URL:
33.	Cairoli E. et al. Hidroxicloroquina en el tratamiento del COVID-19: como utilizarla a la espera de evidencia científica concluyente DOI: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.006 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320302827
34.	Caocci G. et al. Could ruxolitinib be effective in patients with COVID-19 infection at risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS)? DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04067-6 - URL:

	http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32405693; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32405693&id=10.1007%2Fs00277-020-04067-6&issn=0939-5555&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Annals+of+Hematology&atitle=Could+ruxolitinib+be+effective+in+patients+with+COVID-19+infection+at+risk+of+acute+respiratory+distress+syndrome+%28ARDS%29%3F.&aulast=Caocci&pid=%3Cauthor%3ECaocci+G%2CLa+Nasa+G%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32405693%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
35.	Ceccarelli G. et al. Letter to the Editor in response to the article "Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome?" DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104933 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239007/
36.	Chen DXS. et al. Mesenchymal stem cell therapy in severe COVID-19: a retrospective study of short-term treatment efficacy and side effects DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.020 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320302954
37.	Coomes E. et al. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? DOI: 10.1093/jac/dkaa171 - URL:
38.	Cosentino N. et al. Time to treatment still matters in ST-elevation myocardial infarction: a call to maintain treatment effectiveness during the COVID-19 pandemic DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa054 - URL:
39.	Cumhur Cure M. et al. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? DOI: 10.1007/s10067-020-05144-x - URL: http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05144-x
40.	Cure E. et al. Cyclosporine therapy in cytokine storm due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) DOI: 10.1007/s00296-020-04603-7 - URL:
41.	Dickinson G. et al. Remdesivir – A giant step, or a tiptoe? DOI: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.05.015 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X20301036
42.	Erre G. et al. Antimalarial use and arrhythmias in COVID-19 and rheumatic patients: a matter of dose and inflammation? DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217828 - URL:
43.	Fatkenheuer G. et al. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2015312 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412706; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412706&id=10.1056%2FNEJMc2015312&issn=0028-4793&isbn=&volume=382&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=New+England+Journal+of+Medicine&atitle=Compassionate+Use+of+Remdesivir+in+Covid-19.&aulast=Fatkenheuer&pid=%3Cauthor%3EFatkenheuer+G%2CLundgren+J%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412706%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
44.	Flet L. et al. Clinical trials: management of investigational products during the coronavirus (COVID-19) pandemic DOI: https://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxaa146 - URL:

	http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32406904; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32406904&id=10.1093%2Fajhp%2Fzxaa146&issn=1079-2082&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=American+Journal+of+Health-System+Pharmacy&atitle=Clinical+trials%3A+management+of+investigational+products+during+the+coronavirus+%28COVID-19%29+pandemic.&aulast=Flet&pid=%3Cauthor%3EFlet+L%2CTching-Sin+M%2CChanat+A%2CGendre+P%2CTibi+A%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32406904%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
45.	Franchini M. et al. Why should we use convalescent plasma for COVID-19? DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.019 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620520302065
46.	Gevers S. et al. Safety considerations of chloroquine and hydroxychloroquine in treatment of COVID-19 DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.006 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20302834
47.	Gollob M. et al. COVID-19, Clinical Trials and QT-Prolonging Prophylactic Therapy in Healthy Subjects: First, Do No Harm DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.008 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32407770; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32407770&id=10.1016%2Fj.jacc.2020.05.008&issn=0735-1097&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Journal+of+the+American+College+of+Cardiology&atitle=COVID-19%2C+Clinical+Trials+and+QT-Prolonging+Prophylactic+Therapy+in+Healthy+Subjects%3A+First%2C+Do+No+Harm.&aulast=Gollob&pid=%3Cauthor%3EGollob+MH%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32407770%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
48.	Goursaud SD, et al. Corticosteroid use in selected patients with severe Acute Respiratory Distress Syndrome related to Covid-19 DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.023 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320302991
49.	Graef E. et al. Response to: 'Antimalarial use and arrhythmias in COVID-19 and rheumatic patients: a matter of dose and inflammation?' by Erre et al DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217923 - URL:
50.	Ha DRK, et al. Outpatient hydroxychloroquine prescribing at a large academic health system during the COVID-19 pandemic DOI: https://dx.doi.org/10.1017/ice.2020.243 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412404; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412404&id=10.1017%2Fice.2020.243&issn=0899-823X&isbn=&volume=&issue=&spage=1&pages=1-8&date=2020&title=Infection+Control+%26+Hospital+Epidemiology&atitle=Outpatient+hydroxychloroquine+prescribing+at+a+large+academic+health+system+during+the+COVID-19+pandemic.&aulast=Ha&pid=%3Cauthor%3EHa+DR%2CKuo+J%2CAung+PS%2CChang+T%2CWitt+LG%2CAlegria+W%2CChang+A

	%2CMeng+L%2CDeresinski+SP%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412404%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
51.	Hoffmann C. et al. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2015312 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412707; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412707&id=10.1056%2FNEJMc2015312&issn=0028-4793&isbn=&volume=382&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=New+England+Journal+of+Medicine&atitle=Compassionate+Use+of+Remdesivir+in+Covid-19.&aulast=Hoffmann&pid=%3Cauthor%3EHoffmann+C%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412707%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
52.	Jung JO. et al. Re: Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.004 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206420/
53.	Kesici S. et al. Get rid of the bad first: Therapeutic plasma exchange with convalescent plasma for severe COVID-19 DOI: 10.1073/pnas.2006691117 - URL:
54.	Levi M. et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a promising intervention affecting inflammation and coagulation DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.018 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620520302041
55.	McInnes I. et al. Response to: 'Hydroxychloroquine shortages during the COVID-19 pandemic' by Mendel et al DOI: https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217954 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32434826; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32434826&id=10.1136%2Fannrheumdis-2020-217954&issn=0003-4967&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Annals+of+the+Rheumatic+Diseases&atitle=Response+to%3A+%27Hydroxychloroquine+shortages+during+the+COVID-19+pandemic%27+by+Mendel+et+al.&aulast=McInnes&pid=%3Cauthor%3EMcInnes+I%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32434826%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
56.	Mégarbane JM. et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin to Treat Patients With COVID-19: Both Friends and Foes? DOI: 10.1002/jcph.1646 - URL: https://doi.org/10.1002/jcph.1646
57.	Grandvuillemin et al. Adverse drug reactions of hydroxychloroquine: Analysis of French pre-pandemic SARS-CoV2 pharmacovigilance data DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.001 - URL:

9 OPINIONS (44)

	OPINIONs
1.	Abena EH et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention or Treatment of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Africa: Caution for Inappropriate Off-Label Use in Healthcare Settings. American Journal of Tropical Medicine & Hygiene. https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0290
2.	Davidson S et al. Is Hydroxychloroquine Safe During Pregnancy? Observations from Penn Medicine. medRxiv. 10.1101/2020.04.29.20085621
3.	Fihn E et al. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. American Medical Association. 10.1001/jamanetworkopen.2020.9035
4.	Ghaffari N et al. Oleoylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19. Archives of Medical Research. https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.006
5.	International Scientific Committee of Ozone. Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19.
6.	Moore N. Chloroquine for COVID-19 Infection. Drug Safety. 10.1007/s40264-020-00933-4
7.	Ortiz-Martínez Y. Tocilizumab: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19. Travel Medicine & Infectious Disease. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101678
8.	Ruamviboonsu TYY et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. Asia-Pacific journal of ophthalmology. 10.1097/apo.0000000000000289
9.	Sahraei M et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. International Journal of Antimicrobial Agents. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
10.	Sayad M et al. Sofosbuvir as Repurposed Antiviral Drug Against COVID-19: Why Were we Convinced to Evaluate the Drug in a Registered/Approved Clinical Trial? Archives of Medical Research. 10.1016/j.arcmed.2020.04.018
11.	Seghatchian F. Convalescent Plasma, an Apheresis Research Project Targeting and Motivating the Fully Recovered COVID 19 Patients: A Rousing Message of Clinical Benefit To Both Donors and Recipients Alike. Transfusion and Apheresis Science. 10.1016/j.transci.2020.102794
12.	Sharma A. Chloroquine Paradox May Cause More Damage Than Help Fight COVID-19. Microbes and Infection. 10.1016/j.micinf.2020.04.004
13.	Anonymous et al. Immunoglobulines hyperimmunes anti-SARS-CoV-2, un choix stratégique urgent DOI: https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.05.041 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407920302557
14.	Anonymous et al. Les traitements à base d'hydroxychloroquine dans le cadre de la pandémie de CoViD-19 DOI: https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.05.011 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407920302259
15.	Anonymous et al. Primum non nocere: CORONAVIRUS : AVIS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE DOI: https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.05.008 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407920302223
16.	Shittu OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. Le infezioni in medicina

17.	Sun X et al. CD-sACE2 Inclusion Compounds: An Effective Treatment for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Journal of Medical Virology. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25804
18.	Tian W et al. [Role of cyclophilin A during coronavirus replication and the antiviral activities of its inhibitors]. Chinese journal of biotechnology. 10.13345/j.cjb.200049
19.	Vaduganathan O et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMsr2005760
20.	Vastarella A et al. Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatological and rheumatological patients already under treatment. Journal of American Academy of Dermatology. 10.1016/j.jaad.2020.04.136
21.	Amariles et al. Pharmacotherapy for hospitalized patients with COVID-19: Waiting or doing? DOI: https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.010 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741120305301
22.	Bonini et al. COVID-19Clinical trials: quality matters more than quantity DOI: 10.1111/all.14409 - URL:
23.	Coumou et al. [Chloroquine as a possible treatment for COVID-19] DOI: - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32391999; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32391999&id=&issn=0028-2162&isbn=&volume=164&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Nederlands+Tijdschrift+voor+Geneeskunde&atitle=Chloroquine+als+mogelijke+behandeling+van+COVID-19.&aulast=Coumou&pid=%3Cauthor%3ECoumou+J%2Cde+Vries+PJ%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32391999%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EEnglish+Abstract%3C%2FDT%3E
24.	DeJong et al. An Ethical Framework for Allocating Scarce Inpatient Medications for COVID-19 in the US DOI: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8914 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412580; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412580&id=10.1001%2Fjama.2020.8914&issn=0098-7484&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=JAMA&atitle=An+Ethical+Framework+for+Allocating+Scarce+Inpatient+Medications+for+COVID-19+in+the+US.&aulast=DeJong&pid=%3Cauthor%3EDeJong+C%2CChen+AH%2CLo+B%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412580%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
25.	Eichler et al. Clinical trials for Covid-19: can we better use the short window of opportunity? DOI: 10.1002/cpt.1891 - URL:
26.	Elbeddini et al. Amid COVID-19: the importance of developing an positive adverse drug reaction (ADR) and medical device incident (MDI) reporting culture for Global Health and public safety DOI: 10.1186/s40545-020-00219-1 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233677/
27.	Gonzalez-Gay et al. Tocilizumab: From the Rheumatology Practice to the Fight Against COVID-19, a virus infection with multiple faces DOI: https://dx.doi.org/10.1080/14712598.2020.1770222 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32406282; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32406282&id=10.1080%2F14712598.2020.1770222&issn=1471-

	2598&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Expert+Opinion+on+Biological+Therapy&atitle=Tocilizumab%3A+From+the+Rheumatology+Practice+to+the+Fight+Against+COVID-19%2C+a+virus+infection+with+multiple+faces.&aulast=Gonzalez-Gay&pid=%3Cauthor%3EGonzalez-Gay+MA%2CMayo+J%2CCastaneda+S%2CCifrian+JM%2CHernandez-Rodriguez+J%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32406282%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
28.	Han ZW. et al. The Ethics of COVID-19 Clinical Trials: New Considerations in a Controversial Area DOI: https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100425 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213422020300573
29.	Levin et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Covid-19 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008043 - URL: https://search.proquest.com/docview/2405334320?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=unknown&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=A+Trial+of+Lopinavir%26ndash%3BRitonavir+in+Covid-19&title=The+New+England+Journal+of+Medicine&issn=00284793&date=2020-05-21&volume=382&issue=21&spage=1787&au=Levin%2C+Bruce%3BThompson%2C+John+L&isbn=&jtitle=The+New+England+Journal+of+Medicine&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1056%2FNEJMc2008043
30.	Meunier et al. COVID-19, or when the lack of effective antivirals becomes a global problem DOI: - URL: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084308642&partnerID=40&md5=4402dc9dca5e138bd247686637de377b
31.	Mullard et al. Hints of hope with remdesivir DOI: 10.1038/d41573-020-00088-y - URL: https://www.nature.com/articles/d41573-020-00088-y
32.	Paumgartten et al. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold DOI: 10.1590/0102-311x00088520 - URL:
33.	Polymeropoulos et al. Hydroxychloroquine: A Familiar Agent to Combat the Pandemic of COVID-19 DOI: 10.3389/fmed.2020.00192 - URL:
34.	Rebeaud et al. SARS-CoV-2 and the Use of Chloroquine as an Antiviral Treatment DOI: https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00184 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32391371; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32391371&id=10.3389%2Ffmed.2020.00184&issn=2296-858X&isbn=&volume=7&issue=&spage=184&pages=184&date=2020&title=Frontiers+in+Medicine&atitle=SARS-CoV-2+and+the+Use+of+Chloroquine+as+an+Antiviral+Treatment.&aulast=Rebeaud&pid=%3Cauthor%3ERebeaud+ME%2CZores+F%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32391371%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
35.	Rodríguez-Martínez et al. Efficacy, safety and cost-effectiveness of hydroxychloroquine in children with COVID-19: a call for evidence DOI: 10.1111/apa.15373 - URL:
36.	Rossetti et al. High Dose Of Ascorbic Acid Used In Sars Covid-19 Treatment: Scien¬tific And Clinical Support For Its Therapeutic Implementation DOI: - URL:
37.	Sahu et al. Convalescent Plasma Therapy: A Passive Therapy for An Aggressive COVID-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26047 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32437024; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32437024&id=10.1002%2Fjmv.26047&issn=0146-6615&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Journal+of+Medical+Virology&atitle=Convalescent+Plasma+Therapy%3A+A+Passive+

	Therapy+for+An+Aggressive+COVID-19.&aulast=Sahu&pid=%3Cauthor%3ESahu+KK%2CJindal+V%2CSiddiqui+AD%2CCerny+J%2CGerber+JM%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32437024%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
38.	Shaffer et al. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work DOI: 10.1038/d41591-020-00019-9 - URL:
39.	Stieglitz et al. [Recommendations for the Treatment of Elderly Patients with COVID-19 from the Taskforce for Gerontopneumology] DOI: 10.1055/a-1177-3588 - URL:
40.	Su SJ. et al. A suspicious role of interferon in the pathogenesis of SARS-CoV-2 by enhancing expression of ACE2 DOI: 10.1038/s41392-020-0185-z - URL: https://doi.org/10.1038/s41392-020-0185-z
41.	Trott et al. Radiation therapy for COVID-19 pneumopathy DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.003 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206436/
42.	Tzouvelekis et al. The Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease 2019. A Versatile Tool at the Service of Humanity DOI: https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00176 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32391370; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32391370&id=10.3389%2Ffmed.2020.00176&issn=2296-858X&isbn=&volume=7&issue=&spage=176&pages=176&date=2020&title=Frontiers+in+Medicine&atitle=The+Role+of+Hydroxychloroquine+in+Coronavirus+Disease+2019.+A+Versatile+Tool+at+the+Service+of+Humanity.&aulast=Tzouvelekis&pid=%3Cauthor%3ETzouvelekis+A%2CKarampitsakos+T%2CBouros+D%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32391370%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
43.	Villar et al. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 DOI: 10.1097/cce.0000000000000111 - URL:
44.	Weinberg et al. Clinical Trials and Tribulations in the COVID-19 Era DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.016 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236727/

10 Pas Covid-19 (7)

	PAS COVID
1.	Baldassarre A et al. Resveratrol plus carboxymethyl-beta-glucan in infants with common cold: a randomized double-blind trial. Heliyon. https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03814
2.	Doan et al. Reduction of coronavirus burden with mass azithromycin distribution DOI: 10.1093/cid/ciaa606 - URL:
3.	Jiang RH. et al. Efficacy and safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon α1b (IFNα1b) injection for noninfluenza viral pneumonia, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial DOI: 10.1186/s12950-020-00249-1 - URL: https://journal-inflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12950-020-00249-1
4.	Lipner et al. Dermatologic manifestations of hydroxychloroquine therapy: a closer look at the nails DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.177 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220309294
5.	Riva F et al. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. Pharmacological Research. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104826
6.	Vanasse J et al. Hydroxychloroquine (HCQ): an observational cohort study in primary and secondary prevention of pneumonia in an at-risk population. medRxiv. 10.1101/2020.04.08.20057893
7.	Xu J et al. The efficacy of convalescent plasma for the treatment of severe influenza. medRxiv. 10.1101/2020.02.20.20025593

11 Genetique (1)

Kox T et al. No indications for overt innate immune suppression in critically ill COVID-19 patients. medRxiv. 10.1101/2020.04.03.20049080

12 Prévention (3)

	PREVENTION
1	Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.
	Gendelman O et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. Autoimmunity Reviews. 10.1016/j.autrev.2020.102566
3	Meng T et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. medRxiv. 10.1101/2020.04.11.20061473

13 Médecine traditionnelle (17)

	MÉDECINE TRADITIONNELLE
1.	Cheong DH, et al. Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104901 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312093
	Deng BW et al. Study on active compounds from Huoxiang Zhengqi Oral Liquid for prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on network pharmacology and molecular docking. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.004
3.	He LLG et al. Analysis on the application of Traditional Chinese Medicine in the treatment of COVID-19 by suppressing cytokine storm DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx
	Hu KG et al. Efficacy and Safety of Lianhuaqingwen Capsules, a repurposed Chinese Herb, in Patients with Coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial DOI: https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153242 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711320300738
5.	Liu L. et al. Traditional Chinese medicine contributes to the treatment of COVID-19 patients DOI: 10.1016/j.chmed.2020.04.003 - URL: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005762663http://dx.doi.org/10.1016/j.chmed.2020.04.003
	Liu MG, et al. Efficacy and Safety of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104896 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211759/
7.	Luo D et al. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China. Chinese Medicine. 10.1186/s13020-020-00317-x
	Qu SL et al. Observation on clinical effect of Shufeng Jiedu Capsule combined with Arbidol Hydrochloride Capsule in treatment of COVID-19. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.011
9.	Su YG et al. The potential application of the traditional Chinese herb Exocarpium Citri grandis in the prevention and treatment of COVID-19. Traditional Medicine Research. 10.12032/tmr20200406172
	Sun RS. et al. Traditional Chinese medicine against "plague" on prevention and treatment of novel coronavirus pneumonia DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx
11.	Tan DH, et al. Treating or preventing coronavirus infection of pharmaceutical composition DOI: - URL: SciFinder
	Wang L et al. Clinical efficacy analysis of 50 cases of corona virus disease 2019 in traditional Chinese medicine. Open Access (OA) Online-First Publ. Res. Pap. COVID-19
13.	Yang YT et al. Network pharmacology studies on the effect of Chai-Ling decoction in coronavirus disease 2019. Traditional Medicine Research. 10.12032/tmr20200324170
	Yin M. et al. Traditional chinese medicine xiabing fangkong formula for coronavirus pneumonia and preparation method thereof DOI: - URL: SciFinder

15.	Yu J.W. et al. Exploring the Active Compounds of Traditional Mongolian Medicine in Intervention of Novel Coronavirus (COVID-19) Based on Molecular Docking Method DOI: 10.1016/j.jff.2020.104016 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225714/
	Zhang HTH. et al. Evaluation of the Adjuvant Efficacy of Natural Herbal Medicine on COVID-19: A Retrospective Matched Case-Control Study DOI: https://dx.doi.org/10.1142/S0192415X20500391 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32420751; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32420751&id=10.1142%2FS0192415X20500391&issn=0192-415X&isbn=&volume=&issue=&spage=1&pages=1-14&date=2020&title=American+Journal+of+Chinese+Medicine&atitle=Evaluation+of+the+Adjuvant+Efficacy+of+Natural+Herbal+Medicine+on+COVID-19%3A+A+Retrospective+Matched+Case-Control+Study.&aulast=Zhang&pid=%3Cauthor%3EZhang+HT%2CHuang+MX%2CLiu+X%2CZheng+XC%2CLi+XH%2CChen+GQ%2CXia+JY%2CHong+ZS%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32420751%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
17.	Zhang HW. et al. Intervention mechanism of traditional Chinese medicine on corona virus disease 2019 (COVID-19) based on RAS axes DOI: - URL: http://en.gzbd.cnki.net/GZBT/brief/Default.aspx

14 Pronostic (3)

	PRONOSTIC
1	Berenger K et al. Sensitivity of Nasopharyngeal, Nasal and Throat Swab for the Detection of SARS-CoV-2. medRxiv. 10.1101/2020.05.05.20084889
	Shao Y et al. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Critical Patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. medRxiv. 10.1101/2020.04.11.20061739
3	Wu W et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). Journal of internal medicine. 10.1111/joim.13063

15 Soins courants (4)

	SOINS COURANTS
1	Ayerbe, L., Risco, C., Ayis, S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. (2020) Journal of Thrombosis and Thrombolysis, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085659833&doi=10.1007%2fs11239-020-02162-z&partnerID=40&md5=af4c70e9e0151bb7c2f868831a70796f DOI: 10.1007/s11239-020-02162-z
	Tang, N., et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. (2020) Journal of Thrombosis and Haemostasis, https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083222703&doi=10.1111%2fjth.14817&partnerID=40&md5=871b4d477c12d04948bf5242af88e1f9 DOI: 10.1111/jth.14817
3	Tang, N. et al.- Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. T2 - Journal of Thrombosis and Haemostasis. PY - 2020. DO - 10.1111/jth.14817
	Russo, V. et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. T2 - Pharmacological Research. VL - 159. PY - 2020. DO - 10.1016/j.phrs.2020.104965

16 Etudes de cas (20)

	ETUDES DE CAS
1.	Ahn Y et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. Journal of Korean Medical Science. https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e149
2.	Bobeck K. et al. Effective Use of Angiotensin II in Coronavirus Disease 19-Associated Mixed Shock State: A Case Report DOI: 10.1213/XAA.0000000000001221 - URL: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L631759665http://dx.doi.org/10.1213/XAA.0000000000001221
3.	Borriello A. COVID-19 occurring during Natalizumab treatment: a case report in a patient with extended interval dosing approach. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 10.1016/j.msard.2020.102165
4.	Coyle E et al. A Recovered Case of COVID-19 Myocarditis and ARDS Treated with Corticosteroids, Tocilizumab, and Experimental AT-001. JACC: Case Reports. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.025
5.	Doms JP. et al. Tocilizumab for refractory severe immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.005 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420398197
6.	Durante-Mangoni EA. et al. Early experience with remdesivir in SARS-CoV-2 pneumonia DOI: 10.1007/s15010-020-01448-x - URL:
7.	Ferrucci M et al. Safety of dupilumab in severe atopic dermatitis and infection of Covid-19: two case reports Journal of European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 10.1111/jdv.16527
8.	Filocamo GM et al. Use of anakinra in severe COVID-19: a case report DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.026 - URL:
9.	Franzetti MP. et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.050 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030357X
10.	Guardiola JE et al. Intestinal perforation in patient with covid-19 infection treated with tocilizumab and corticosteroids. Report of a clinical case. Cirugia Espanola. 10.1016/j.ciresp.2020.04.030
11.	Horowitz PR et al. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. Respiratory Medicine Case Reports. 10.1016/j.rmcr.2020.101063
12.	Lo Caputo SC. et al. Baricitinib: a chance to treat COVID-19? DOI: https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26033 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32437019; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32437019&id=10.1002%2Fjmv.26033&issn=0146-6615&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Journal+of+Medical+Virology&atitle=Baricitinib%3A+a+chance+to+treat+COVID-19%3F.&aulast=Lo+Caputo&pid=%3Cauthor%3ELo+Caputo+S%2CCorso+G%2CClerici+M%2CSantantonio+TA%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32437019%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
13.	Mazzitelli MA. et al. Use of subcutaneous tocilizumab in patients with COVID-19 pneumonia DOI: https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26016 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32410234;

	http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32410234&id=10.1002%2Fjmv.26016&issn=0146-6615&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Journal+of+Medical+Virology&atitle=Use+of+subcutaneous+tocilizumab+in+patients+with+COVID-19+pneumonia.&aulast=Mazzitelli&pid=%3Cauthor%3EMazzitelli+M%2CArrighi+E%2CSerapide+F%2CPelle+MC%2CTassone+B%2CLionello+R%2CMarrazzo+G%2CLagana+D%2CCostanzo+FS%2CMatera+G%2CTrecarichi+EM%2CTorti+C%2CIDTM+UMG+COVID-19+Group%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32410234%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
14.	Montealegre-Gómez GG. et al. [Colchicine: a potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients] DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.001 - URL:
15.	Muhović DB. et al. First case of drug-induced liver injury (DILI) associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19 DOI: 10.1111/liv.14516 - URL: https://doi.org/10.1111/liv.14516
16.	Odievre C et al. Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. American journal of hematology. 10.1002/ajh.25855
17.	Pontali EV. et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.002 - URL:
18.	Serrano J. et al. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19 DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.004 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236751/
19.	van Kraaij TDM. et al. Tocilizumab in Severe COVID-19 Pneumonia and Concomitant Cytokine Release Syndrome DOI: https://dx.doi.org/10.12890/2020_001675 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32399455; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32399455&id=10.12890%2F2020_001675&issn=2284-2594&isbn=&volume=7&issue=5&spage=001675&pages=001675&date=2020&title=European+Journal+of+Case+Reports+in+Internal+Medicine&atitle=Tocilizumab+in+Severe+COVID-19+Pneumonia+and+Concomitant+Cytokine+Release+Syndrome.&aulast=van+Kraaij&pid=%3Cauthor%3Evan+Kraaij+TD%2CMostard+RL%2CRamiro+S%2CMagro+Checa+C%2Cvan+Dongen+CM%2Cvan+Haren+EH%2CBuijs+J%2CLandewe+RB%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32399455%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
20.	Xu SD et al. Combined treatment of tocilizumab and chloroquine on severe COVID-19: a case report. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 10.1093/qjmed/hcaa153

17 Schémas non comparatifs (24)

SCHÉMAS NON COMPARATIFS	
1.	Ahmad IA. et al. Doxycycline and Hydroxychloroquine as Treatment for High-Risk COVID-19 Patients: Experience from Case Series of 54 Patients in Long-Term Care Facilities DOI: 10.1101/2020.05.18.20066902 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/22/2020.05.18.20066902.abstract
2.	Chen Z et al. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naive and Experienced COVID-19 Patients. medRxiv. 10.1101/2020.03.22.20034041
3.	Dastan, F. et al.Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. T2 - International Immunopharmacology. VL - 85. PY - 2020. DO - 10.1016/j.intimp.2020.106688
4.	Ding, J.-G. et al Viral kinetics and factors associated with rapid viral clearance during lopinavir/ritonavir-based combination therapy in non-severe COVID-19 patients. T2 - European Review for Medical and Pharmacological Sciences. VL - 24. IS - 10. SP - 5788. EP - 5796. PY - 2020. DO - 10.26355/eurrev_202005_21373
5.	Fadel A et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv. 10.1101/2020.05.04.20074609
6.	Feng J et al. The Use of Adjuvant Therapy in Preventing Progression to Severe Pneumonia in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Data Analysis. medRxiv. 10.1101/2020.04.08.20057539
7.	Gautret JC et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Medicine & Infectious Disease. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663
8.	Geleris Y et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. New England journal of medicine. 10.1056/NEJMoa2012410
9.	Grein N et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016
10	Gremese et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia DOI: 10.1101/2020.05.14.20094144 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/18/2020.05.14.20094144.abstract
11	Joyner et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients DOI: 10.1101/2020.05.12.20099879 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/14/2020.05.12.20099879.abstract
12	Lu T et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. MedRxiv.
13	Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., Li, J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience (2020) Journal of Medical Virology, 92 (7), pp. 814-818. Cited 41 times. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083217713&doi=10.1002%2fjmv.25801&partnerID=40&md5=ebc746c28a1e8d66894afda9b28a2e0e DOI: 10.1002/jmv.25801

14	Martin-Blondel et al. Hydroxychloroquine in COVID-19 patients: what still needs to be known about the kinetics DOI: 10.1093/cid/ciaa558 - URL:
15	Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. European Journal of Internal Medicine. 2020. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.011
16	Salazar et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma in Houston, Texas DOI: 10.1101/2020.05.08.20095471 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/13/2020.05.08.20095471.abstract
17	Sciascia et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 DOI: - URL:
18	Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Clinical and experimental rheumatology. 2020;38(3):529-532.
19	Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Jr, Woods, P., Nolan, A., Bremer, N. Exosomes Derived From Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. (2020) Stem cells and development, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084616797&doi=10.1089%2fscd.2020.0080&partnerID=40&md5=241c7f1aa257bc527a31a7198391a4ff DOI: 10.1089/scd.2020.0080
20	Solaimanzadeh, I et al. Nifedipine and Amlodipine Are Associated With Improved Mortality and Decreased Risk for Intubation and Mechanical Ventilation in Elderly Patients Hospitalized for COVID-19. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.8069
21	Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. Published online March 13, 2020. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
22	Xia, X. et al.Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion. T2 - Blood. PY - 2020. DO - 10.1182/blood.2020007079
23	Xu M et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. PNAS. 10.1073/pnas.2005615117
24	Yang MWC. et al. Clinical efficacy of Matrine and Sodium Chloride Injection in treatment of 40 cases of COVID-19 DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200323.501 - URL:

18 Autres schémas inadaptés (25)

	AUTRES SCHÉMAS INADAPTÉS
1.	Antinori SC et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post_treatment hospitalisation status. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212963/
2.	Bian H et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. medRxiv. 10.1101/2020.03.21.20040691
3.	Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007
4.	Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. European Journal of Internal Medicine. 2020. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
5.	Carlucci PM et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv. 10.1101/2020.05.02.20080036
6.	Chroboczek TL et al. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. http://medrxiv.org/content/early/2020/05/13/2020.05.08.20094755.abstract
7.	Colaneri, M., Bogliolo, L., Valsecchi, P., Sacchi, P., Zuccaro, V., Brandolino, F., Montecucco, C., Mojoli, F., Giusti, E.M., Bruno, R., The COVID IRCCS San Matteo Pavia Task Force. Tocilizumab for treatment of severe covid-19 patients: Preliminary results from smatteo covid19 registry (smacore). (2020) Microorganisms, 8 (5), art. no. 695, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085059994&doi=10.3390%2fmicroorganisms8050695&partnerID=40&md5=f9906a634df128073da5af4fdcc666d2 DOI: 10.3390/microorganisms8050695
8.	Colaneri, MB, L et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). doi:10.3390/microorganisms8050695
9.	Estebanez MM-O et al. Clinical evaluation of IFN beta1b in COVID-19 pneumonia: a retrospective study. http://medrxiv.org/content/early/2020/05/19/2020.05.15.20084293.
10.	Hong, WC, Y et al. Celebrex adjuvant therapy on COVID-19: An experimental study. MedRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20077610
11.	Huang Q . et al. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China DOI : 10.1007/s11096-020-01031-2 – URL : http://link.springer.com/10.1007/s11096-020-01031-2
12.	Kim MSJ et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID 19 : A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20094193
13.	Lan X et al. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19 : a pilot retrospective study. medRxiv. 10.1101/2020.04.25.20079079

14.	Lian N et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019 : A retrospective study. Clinical Microbiology and Infection. https ://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026
15.	Mercuro NJ et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 ; May 1 : e201834.
16.	Price, C.C. et al.Tocilizumab treatment for Cytokine Release Syndrome in hospitalized COVID-19 patients: survival and clinical outcomes. T2 - Chest. PY - 2020. DO - 10.1016/j.chest.2020.06.006
17.	Rojas-Marte, G.R. et al Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab - A Case- Controlled Study. T2 - QJM : monthly journal of the Association of Physicians. PY - 2020. DO - 10.1093/qjmed/hcaa206
18.	Shi Y et al. Evaluation of Antiviral Therapies for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Shanghai, China. Journal of medical virology. 10.1002/jmv.25893
19.	Singh SK et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. Medrivx2020.05.12.20099028v1.full
20.	Vouri TN et al. An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes : A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic. Research in Social and Administrative Pharmacy. https ://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.031
21.	Wadud NA Naim et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. http://medrxiv.org/content/early/2020/05/16/2020.05.13.20100081
22.	Xu PH et al. Arbidol/IFN-α2b Therapy for Patients With Corona Virus Disease 2019 : A Retrospective Multicenter Cohort Study . https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.012
23.	Yu BL , C et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1
24.	Zha, L., et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). (2020) Medical Journal of Australia, 212 (9), pp. 416-420. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083044317&doi=10.5694%2fmja2.50577&partnerID=40&md5=4f809bb069a35215af0a98c14a73f96b DOI: 10.5694/mja2.50577
25.	Zhu, Z., et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. (2020) Journal of Infection. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083314109&doi=10.1016%2fj.jinf.2020.03.060&partnerID=40&md5=490998b405f3a8cb20b1b4ed9b700ea4 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.060

19 Autres hypothèses (7)

	AUTRES HYPOTHESES
1.	Saha A. et al. Tocilizumab : A Therapeutic Option for the Treatment of Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 DOI : 10.1016/j.arcmed.2020.05.009 – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241374/
2.	Murru A. et al. Lithium's antiviral effects: a potential drug for CoViD-19 disease? DOI: 10.1186/s40345-020-00191-4 - URL: https://journalbipolardisorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-020-00191-4
3.	Nourian AK. et al. Sofosbuvir as a potential option for the treatment of COVID-19 DOI: https://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i2.9609 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32420958; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32420958&id=10.23750%2Fabm.v91i2.9609&issn=0392-4203&isbn=&volume=91&issue=2&spage=236&pages=236-238&date=2020&title=Acta+Bio-Medica+de+l+Ateneo+Parmense&atitle=Sofosbuvir+as+a+potential+option+for+the+treatment+of+COVID-19.&aulast=Nourian&pid=%3Cauthor%3ENourian+A%2CKhalili+H%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32420958%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
4.	Rothan H. et al. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells DOI: 10.1016/j.virol.2020.05.002 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236683/
5.	Tan QJ. et al. Ostavimir is ineffective against COVID-19: in silico assessment, in vitro and retrospective study DOI: 10.1101/2020.05.15.20102392 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/20/2020.05.15.20102392.abstract
6.	Zhang HS. et al. Activation of Peroxiredoxin 1 by Fluvastatin Effectively Protects from Inflammation and SARS-CoV-2 DOI: - URL: https://papers.ssrn.com/abstract=3606782; https://papers.ssrn.com/sol3/Delivery.cfm?abstractid=3606782
7.	Zhang HZ. et al. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of oral human antimicrobial peptide LL-37 in the treatment of patients of COVID-19, a small-scale, single-arm, exploratory safety study DOI: 10.1101/2020.05.11.20064584 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/15/2020.05.11.20064584.abstract

20 Séries de cas de petite taille (32)

	SERIES DE CAS DE PETITE TAILLE
1.	Alattar TBH et al. Tocilizumab for the Treatment of Severe COVID-19. Journal of medical virology. 10.1002/jmv.25964
2.	Ankrum, J. Can cell therapies halt cytokine storm in severe COVID-19 patients? (2020) Science Translational Medicine, 12 (540), art. no. eabb5673, .
3.	Augustin M et al. Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19. Der Internist. 10.1007/s00108-020-00800-5
4.	Cantini L et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. Journal of Infection. 10.1016/j.jinf.2020.04.017
5.	Cheng UL et al. Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.032
6.	Duan B et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. PNAS. 10.1073/pnas.2004168117
7.	Gautret JC 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
8.	Giudice, V. et al.Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study. T2 - Frontiers in Pharmacology. VL - 11. PY - 2020. DO - 10.3389/fphar.2020.0085
9.	Guvenmez, O. et al.The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: A prospective study. T2 - Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie Clinique. VL - 27. IS - S. SP - e5. EP - e10. PY - 2020. DO - 10.15586/jptcp.v27iSP1.684
10.	Iwabuchi K et al. Therapeutic potential of ciclesonide inahalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. Journal of Infection & Chemotherapy. https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.007
11.	Klopfenstein S et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Médecine et Maladies Infectieuses. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001
12.	Li GY et al. Clinical efficacy and experiences of lung-toxin Dispelling Formula Number1 treating patients of corona virus disease 2019 type severe/type extremely severe. Open Access (OA) Online-First Publ. Res. Pap. COVID-19
13.	Liu, F. et al - Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. International Journal of Infectious Diseases. VL - 95. SP - 183. EP - 191. PY - 2020. DO - 10.1016/j.ijid.2020.03.013
14.	Liu, F., Xu, A., Zhang, Y., Xuan, W., Yan, T., Pan, K., Yu, W., Zhang, J. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. (2020) International Journal of Infectious Diseases, 95, pp. 183-191.
15.	Luo SY. et al. [Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or tocilizumab] DOI: - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32391669;

	http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32391669&id=&issn=1008-9292&isbn=&volume=49&issue=2&spage=227&pages=227-231&date=2020&title=Zhejiang+da+Xue+Xue+Bao.+Yi+Xue+Ban%2FJournal+of+Zhejiang+University.+Medical+Sciences&atitle=%5BClinical+observation+of+6+severe+COVID-19+patients+treated+with+plasma+exchange+or+tocilizumab%5D.&aulast=Luo&pid=%3Cauthor%3ELuo+S%2CYang+L%2CWang+C%2CLiu+C%2CLi+D%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32391669%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EEnglish+Abstract%3C%2FDT%3E
16.	Luo Y et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. Journal of Medical Virology. 10.1002/jmv.25801
17.	Mallat F et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. medRxiv. 10.1101/2020.04.27.20082180
18.	Mathian M et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. Annals of the rheumatic diseases. 10.1136/annrheumdis-2020-217566
19.	Ramireddy HS et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. medRxiv. 10.1101/2020.04.22.20075671
20.	Rimland et al. Clinical characteristics and early outcomes in patients with COVID-19 treated with tocilizumab at a United States academic center DOI: 10.1101/2020.05.13.20100404 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/19/2020.05.13.20100404.abstract
21.	Roumier R et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv. 10.1101/2020.04.20.20061861
22.	Sciascia F et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. Clinical and experimental rheumatology.
23.	Sciascia, S., et al , D. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. (2020) Clinical and experimental rheumatology, 38 (3), pp. 529-532. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085302346&partnerID=40&md5=b3529599b816e25f8ec34626a0f451a2
24.	Shen Z et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 10.1001/jama.2020.4783
25.	van den Broek JE et al. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. Netherlands Heart Journal. 10.1007/s12471-020-01429-7
26.	Wang W et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv. 10.1101/2020.03.06.20032342
27.	Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2020;117(20):10970-10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
28.	Ye D et al.. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. Journal of Medical Virology. 10.1002/jmv.25882
29.	Zeng ZJ et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. Journal of infectious diseases. 10.1093/infdis/jiaa228

30. Zha S et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Medical Journal of Australia. https://dx.doi.org/10.5694/mja2.50577
31. Zhang S et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Chest. 10.1016/j.chest.2020.03.039
32. Zikuan Z et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. Aging & Disease. 10.14336/AD.2020.0228

21 Simulations (7)

	Simulations
1. s	Hsu CC et al. Efficacy of remdesivir in COVID-19 patients with a simulated two-arm controlled study. medRxiv. 10.1101/2020.05.02.20088559
2.	Hunter F et al. Impact of non-pharmaceutical interventions against COVID-19 in Europe: a quasi-experimental study. medRxiv. 10.1101/2020.05.01.20088260
3.	Lai NW et al. Effect of non-pharmaceutical interventions for containing the COVID-19 outbreak in China. medRxiv. 10.1101/2020.03.03.20029843
4.	Schmith J et al. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. medRxiv. 10.1101/2020.04.21.20073262
5.	Balevic et al. Hydroxychloroquine in Patients with Rheumatic Disease Complicated by COVID-19: Clarifying Target Exposures and the Need for Clinical Trials DOI http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32393664&id=10.3899%2Fjrheum.200493&issn=0315-162X&isbn=&volume=&issue=&spage=&page 19%3A+Clarifying+Target+Exposures+and+the+Need+for+Clinical+Trials.&aulast=Balevic&pid=%3Cauthor%3EBalevic+SJ%2CHornik+CP%2CGreen+TP%2CClowse Wolkowiez+M%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32393664%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
6.	Karalis et al. Chloroquine dosage regimens in patients with COVID-19: safety risks and optimization using simulations DOI: 10.1016/j.ssci.2020.104842 - URL: htt
7.	Okour et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as potential treatments for COVID-19; clinical status impacts the outcome DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32405664&id=10.1007%2Fs10928-020-09689-x&issn=1567-567X&isbn=&volume=&issue=&spage=& 19%3B+clinical+status+impacts+the+outcome.&aulast=Okour&pid=%3Cauthor%3EOkour+M%2CAl-Kofahi+M%2CAustin+D%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E324

22 Pas de traitement ou pas de traitement médicamenteux (11)

	Pas de traitement ou pas de traitement médicamenteux
1	Bein BB. et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendations on Diagnosis and Therapy DOI: https://dx.doi.org/10.1055/a-1156-3991 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32435065; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32435065&id=10.1055%2Fa-1156-3991&issn=0016-5751&isbn=&volume=80&issue=5&spage=491&pages=491-498&date=2020&title=Geburtshilfe+und+Frauenheilkunde&atitle=SARS-CoV-2%2FCOVID-19%3A+Evidence-Based+Recommendations+on+Diagnosis+and+Therapy.&aulast=Bein&pid=%3Cauthor%3EBein+B%2CBachmann+M%2CHuggett+S%2CWegermann+P%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32435065%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
	Mendel et al. Hydroxychloroquine shortages during the COVID-19 pandemic DOI: https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217835 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32434820;

	http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32434820&id=10.1136%2Fannrheumdis-2020-217835&issn=0003-4967&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Annals+of+the+Rheumatic+Diseases&atitle=Hydroxychloroquine+shortages+during+the+COVID-19+pandemic.&aulast=Mendel&pid=%3Cauthor%3EMendel+A%2CBernatsky+S%2CThorne+JC%2CLacaille+D%2CJohnson+SR%2CVinet+E%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32434820%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
3	Brenner et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.032 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233252/
	Chen GZ. et al. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? DOI: 10.1080/0886022x.2020.1764369 - URL:
5	Faguer et al. Tocilizumab for Hemophagocytic Syndrome in a Kidney Transplant Recipient With COVID-19 DOI: 10.7326/l20-0419 - URL:
	Jiang YL. et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus in children: experts' consensus statement (Second Edition) DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2020.02.012 - URL: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083444756&doi=10.3760%2fcma.j.issn.2095-428X.2020.02.012&partnerID=40&md5=9ad08195195fe30ad104a5f4189ae039
7	Lanza et al. Reflection on passive immunotherapy in those who need most: some novel strategic arguments for obtaining safer therapeutic plasma or autologous antibodies from recovered COVID -19 infected patients DOI: 10.1111/bjh.16814 - URL:
	Lauretani et al. Assessment and treatment of older individuals with COVID 19 multi-system disease: Clinical and ethical implications DOI: https://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i2.9629 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32420939; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32420939&id=10.23750%2Fabm.v91i2.9629&issn=0392-4203&isbn=&volume=91&issue=2&spage=150&pages=150-168&date=2020&title=Acta+Bio-Medica+de+l+Ateneo+Parmense&atitle=Assessment+and+treatment+of+older+individuals+with+COVID+19+multi-system+disease%3A+Clinical+and+ethical+implications.&aulast=Lauretani&pid=%3Cauthor%3ELauretani+F%2CRavazzoni+G%2CRoberti+MF%2CLongobucco+Y%2CAdorni+E%2CGrossi+M%2CDe+Iorio+A%2CLa+Porta+U%2CFazio+C%2CGallini+E%2CFederici+R%2CSalvi+M%2CCiarrocchi+E%2CRossi+F%2CBergamin+M%2CBussolati+G%2CGrieco+I%2CBroccoli+F%2CZucchini+I%2CIelo+G%2CMorganti+S%2CArtoni+A%2CArisi+A%2CTagliaferri+S%2CMaggio+M%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32420939%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
9	Lewin et al. Making treatment recommendations during the COVID-19 pandemic: CMAJ CMAJ DOI: http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.75485 - URL: https://search.proquest.com/docview/2401895324?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=unknown&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=Making+treatment+recommendations+during+the+COVID-19+pandemic%3A+CMAJ+CMAJ&title=Canadian+Medical+Association.+Journal&issn=08203946&date=2020-05-11&volume=192&issue=19&spage=E521&au=Lewin%2C+Warren%2C+MD&isbn=&jtitle=Canadian+Medical+Association.+Journal&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1503%2Fcmaj.75485

	Singh AC. et al. Study of Non-Pharmacological Interventions on COVID-19 Spread DOI: 10.1101/2020.05.10.20096974 - URL: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/18/2020.05.10.20096974.abstract
1	Park, P.G. et al Out-of-hospital cohort treatment of Coronavirus disease 2019 patients with mild symptoms in Korea: An experience from a single community treatment center. T2 - Journal of Korean Medical Science. VL - 35. IS - 13. PY - 202. DO - 10.3346/JKMS.2020.35.E140

23 Pharmacologie (18)

	PHARMACOLOGIE
1.	Bou Khalil et al. Lithium chloride combination with rapamycin for the treatment of COVID-19 pneumonia DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109798 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32413699; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32413699&id=10.1016%2Fj.mehy.2020.109798&issn=0306-9877&isbn=&volume=142&issue=&spage=109798&pages=109798&date=2020&title=Medical+Hypotheses&atitle=Lithium+chloride+combination+with+rapamycin+for+the+treatment+of+COVID-19+pneumonia.&aulast=Bou+Khalil&pid=%3Cauthor%3EBou+Khalil+R%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32413699%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
	Brenner et al. The Potential of Memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects DOI: https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26030 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32436995; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32436995&id=10.1002%2Fjmv.26030&issn=0146-6615&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Journal+of+Medical+Virology&atitle=The+Potential+of+Memantine+and+related+adamantanes+such+as+amantadine%2C+to+reduce+the+neurotoxic+effects+of+COVID-19%2C+including+ARDS+and+to+reduce+viral+replication+through+lysosomal+effects.&aulast=Brenner&pid=%3Cauthor%3EBrenner+SR%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32436995%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
3.	Cattaneo et al. Does lopinavir really inhibit SARS-CoV-2? DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104898 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312068
	Chen et al. TNFalpha inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1753466620926800 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32436460; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32436460&id=10.1177%2F1753466620926800&issn=1753-4658&isbn=&volume=14&issue=&spage=1753466620926800&pages=1753466620926800&date=2020&title=Therapeutic+Advances+in+Respiratory+Disease&atitle=TNFalpha+inhibitor+may+be+effective+for+severe+COVID-19%3A+learning+from+toxic+epidermal+necrolysis.&aulast=Chen&pid=%3Cauthor%3EChen+XY%2CYan+BX%2CMan+XY%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32436460%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E

5.	El Salvador. Instituto Nacional de et al. Resumen de evidencia disponible de tratamiento COVID-19 DOI: - URL: http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/n6k36
	Fantini et al. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106020 - URL:
7.	Frohman et al. Part II. High-dose methotrexate with leucovorin rescue for severe COVID-19: An immune stabilization strategy for SARS-CoV-2 induced 'PANIC' attack DOI: 10.1016/j.jns.2020.116935 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241359/
	Hendaus et al. Remdesivir in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A simplified summary DOI: 10.1080/07391102.2020.1767691 - URL:
9.	Hughes et al. Acute chloroquine poisoning: A comprehensive experimental toxicology assessment of the role of diazepam DOI: 10.1111/bph.15101 - URL:
	Lacroix et al. Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy: what do we know? DOI: https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.004 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595720300937
11.	Mamber et al. Can Unconventional Immunomodulatory Agents Help Alleviate COVID-19 Symptoms and Severity? DOI: https://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00288-20 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=32404512; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32404512&id=10.1128%2FmSphere.00288-20&issn=2379-5042&isbn=&volume=5&issue=3&spage=&pages=&date=2020&title=Msphere&atitle=Can+Unconventional+Immunomodulatory+Agents+Help+Alleviate+COVID-19+Symptoms+and+Severity%3F.&aulast=Mamber&pid=%3Cauthor%3EMamber+SW%2CKrakowka+S%2COsborn+J%2CSaberski+L%2CRhodes+RG%2CDahlberg+AE%2CPond-Tor+S%2CFitzgerald+K%2CWright+N%2CBeseme+S%2CMcMichael+J%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32404512%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
	Marinella et al. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19 DOI: https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13535 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412158; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412158&id=10.1111%2Fijcp.13535&issn=1368-5031&isbn=&volume=&issue=&spage=e13535&pages=e13535&date=2020&title=International+Journal+of+Clinical+Practice&atitle=Indomethacin+and+resveratrol+as+potential+treatment+adjuncts+for+SARS-CoV-2%2FCOVID-19.&aulast=Marinella&pid=%3Cauthor%3EMarinella+MA%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412158%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
13.	Martel et al. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.002 - URL:
	Parang et al. Comparative Antiviral Activity of Remdesivir and Anti-HIV Nucleoside Analogs Against Human Coronavirus 229E (HCoV-229E) DOI: 10.3390/MOLECULES25102343 - URL:

15.	Pruijssers et al. Remdesivir Potently Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice DOI: - URL: https://papers.ssrn.com/abstract=3588829; https://papers.ssrn.com/sol3/Delivery.cfm?abstractid=3588829
	Roldan et al. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104904 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312123
17.	Shahab et al. Triazavirin - Potential inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M protease: A DFT study DOI: https://dx.doi.org/10.2174/1566524020666200521075848 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32436829; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32436829&id=10.2174%2F1566524020666200521075848&issn=1566-5240&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=Current+Molecular+Medicine&atitle=Triazavirin+-+Potential+inhibitor+for+2019-nCoV+Coronavirus+M+protease%3A+A+DFT+study.&aulast=Shahab&pid=%3Cauthor%3EShahab+S%2CSheikhi+M%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32436829%3C%2FAN%3E&%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E
	Williamson et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 DOI: 10.1101/2020.04.15.043166 - URL: http://biorxiv.org/content/early/2020/04/22/2020.04.15.043166.abstract

24 Doublons (33)

	DOUBLONS (8)
1.	Alattar, R., et al.. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. (2020) Journal of Medical Virology, https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084458647&doi=10.1002%2fjmv.25964&partnerID=40&md5=84668ea76f83aaf4eee856c8134b8c20 DOI: 10.1002/jmv.25964
	Borba, M.G.S., and CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. (2020) JAMA network open, 3 (4), p. e208857. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084030506&doi=10.1001%2fjamanetworkopen.2020.8857&partnerID=40&md5=32b9d70b6a64093b8a316cb824e92330 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
3.	Campochiaro, C. et al Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. T2 - European Journal of Internal Medicine. VL - 76. SP - 43. EP - 49. PY - 2020. DO - 10.1016/j.ejim.2020.05.021
	Cao, B., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. (2020) New England Journal of Medicine, 382 (19), pp. 1787-1799.
5.	Capra, R., et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. (2020) European Journal of Internal Medicine, https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084734206&doi=10.1016%2fj.ejim.2020.05.009&partnerID=40&md5=7992b3744c06e6a51b978480b4f5d3ce DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
	Cavalli, G. et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. T2 - The Lancet Rheumatology. PY - 2020. DO - 10.1016/S2665-9913(20)30127-2. al
7.	Chen, J., Liu, D., Liu, L., Liu, P., Xu, Q., Xia, L., Ling, Y., Huang, D., Song, S., Zhang, D., Qian, Z., Li, T., Shen, Y., Lu, H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. (2020) Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences, 49 (2), pp. 215-219.
	Chorin E. et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527120304355
9.	Grein J. et al. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19. Reply DOI: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2015312 - URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=32412709; http://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:32412709&id=10.1056%2FNEJMc2015312&issn=0028-4793&isbn=&volume=382&issue=&spage=&pages=&date=2020&title=New+England+Journal+of+Medicine&atitle=Compassionate+Us

	e+of+Remdesivir+in+Covid-19.+Reply.&aulast=Grein&pid=%3Cauthor%3EGrein+J%2CMyers+RP%2CBrainard+D%3C%2Fauthor%3E&%3CAN%3E32412709%3C%2FAN%3E&%3CDT%3ELetter%3C%2FDT%3E
	Hung IFN. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4 - URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620310424
11.	Hung, I.F.-N., et al Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. (2020) The Lancet, 395 (10238), pp. 1695-1704.
	Klopfenstein, Tet al., For the HNF Hospital Tocilizumab multidisciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. (2020) Medecine et Maladies Infectieuses, . Cited 1 time. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084617271&doi=10.1016%2fj.medmal.2020.05.001&partnerID=40&md5=93656c93523067013402a41309934370 DOI: 10.1016/j.medmal.2020.05.001
13.	Li YZ. et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial DOI: 10.1016/j.medj.2020.04.001 - URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235585/
	Lian, N et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. (2020) Clinical Microbiology and Infection, . Cited 1 time. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084214892&doi=10.1016%2fj.cmi.2020.04.026&partnerID=40&md5=b63cf6c10ea566d0a7d43b9d2ae6dda8 DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.026
15.	Mahévas M. et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844 - URL: https://search.proquest.com/docview/2402733524?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Asciencejournals&atitle=Clinical+efficacy+of+hydroxychloroquine+in+patients+with+covid-19+pneumonia+who+require+oxygen%3A+observational+comparative+study+using+routine+care+data&title=BMJ+%3A+British+Medical+Journal+%28Online%29&issn=&date=2020-05-14&volume=369&issue=&spage=&au=Mah%C3%A9vas%2C+Matthieu%3BTran%2C+Viet-Thi%3BRoumier%2C+Mathilde%3BChabrol%2C+Am%C3%A9lie%3BPaule%2C+Romain%3BGuillaud%2C+Constance%3BFois%2C+Elena%3BLepeule%2C+Raphael%3BTali-Anne+Szwebel%3BFran%C3%A7ois-Xavier+Lescure%3BSchlemmer%2C+Fr%C3%A9d%C3%A9ric%3BMatignon%2C+Marie%3BKhellaf%2C+Mehdi%3BCrickx%2C+Etienne%3BTerrier%2C+Benjamin%3BMorbieu%2C+Caroline%3BLegendre%2C+Paul%3BDang%2C+Julien%3BSchoindre%2C+Yoland%3BJean-

	Michel+Pawlotsky%3BMichel%2C+Marc%3BPerrodeau%2C+Elodie%3BCarlier%2C+Nicolas%3BRoche%2C+Nicolas%3Bde+Lastours%2C+Victoire%3BOurghanlian%2C+Cl%C3%A9ment%3BKerneis%2C+Solen%3BM%C3%A9nager%2C+Philippe%3BMouthon%2C+Luc%3BAudureau%2C+Etienne%3BRavaud%2C+Philippe%3BGodeau%2C+Bertrand%3BGallien%2C+S%C3%A9bastien%3BCostedoat-Chalumeau%2C+Nathalie&isbn=&jtitle=BMJ+%3A+British+Medical+Journal+%28Online%29&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1136%2Fbmj.m1844
	Mahévas, M., et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. (2020) The BMJ, 369, art. no. m1844,
17.	Mercuro, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (2020) JAMA Cardiology, art. no. 1834, . Cited 11 times.https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084365411&doi=10.1001%2fjamacardio.2020.1834&partnerID=40&md5=c1945c05ce7c33da2cbeab4efbfdc9dc DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
	Million, M., et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. (2020) Travel Medicine and Infectious Disease, art. no. 101738, https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084617201&doi=10.1016%2fj.tmaid.2020.101738&partnerID=40&md5=3974249037d068a819d4abc0350f754a DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101738
19.	Morena, V., et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. (2020) European Journal of Internal Medicine, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084972733&doi=10.1016%2fj.ejim.2020.05.011&partnerID=40&md5=3595c59ab360b0bbffb5440673d0b510 DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.011
	Rosenberg E. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State DOI: 10.1001/jama.2020.8630 - URL:
21.	Rosenberg, E.S., et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. (2020) JAMA - Journal of the American Medical Association, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084700639&doi=10.1001%2fjama.2020.8630&partnerID=40&md5=280e0f05652b79324486d0d7229f960b
	Sengupta, V. et al. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. T2 - Stem cells and development. VL - 29. IS - 12. SP - 747. EP - 754. PY - 2020. DO - 10.1089/scd.2020.0080
23.	Tang WC. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849 - URL: https://search.proquest.com/docview/2402733369?accountid=26724; http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-

	2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Asciencejournals&atitle=Hydroxychloroquine+in+patients+with+mainly+mild+to+moderate+coronavirus+disease+2019%3A+open+label%2C+randomised+controlled+trial&title=BMJ+%3A+British+Medical+Journal+%28Online%29&issn=&date=2020-05-14&volume=369&issue=&spage=&au=Tang%2C+Wei%3BCao%2C+Zhujun%3BHan%2C+Mingfeng%3BWang%2C+Zhengyan%3BChen%2C+Junwen%3BSun%2C+Wenjin%3BWu%2C+Yaojie%3BXiao%2C+Wei%3BLiu%2C+Shengyong%3BChen%2C+Erzhen%3BChen%2C+Wei%3BWang%2C+Xiongbiao%3BYang%2C+Jiuyong%3BLin%2C+Jun%3BZhao%2C+Qingxia%3BYan%2C+Youqin%3BXie%2C+Zhibin%3BLi%2C+Dan%3BYang%2C+Yaofeng%3BLiu%2C+Leshan%3BQu%2C+Jieming%3BNing%2C+Guang%3BShi%2C+Guochao%3BXie%2C+Qing&isbn=&jtitle=BMJ+%3A+British+Medical+Journal+%28Online%29&btitle=&rft_id=info:eric/&rft_id=info:doi/10.1136%2Fbmj.m1849
	Tang, W.Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. (2020) The BMJ, 369, art. no. m1849,
25.	van den Broek, M.P.H., et al. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. 2020) Netherlands Heart Journal, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084223801&doi=10.1007%2fs12471-020-01429-7&partnerID=40&md5=911a95c9264e1ba68fc125fc24618f5b DOI: 10.1007/s12471-020-01429-7
	Vouri, S.M., et al. An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic. (2020) Research in Social and Administrative Pharmacy, https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084389776&doi=10.1016%2fj.sapharm.2020.04.031&partnerID=40&md5=bbe151bdf65f4357749dd91e3e73df28 DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.031
27.	Wang CL. et al. Publisher Correction: A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection DOI: 10.1038/s41467-020-16452-w - URL: https://doi.org/10.1038/s41467-020-16452-w
	Wang, Y., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. (2020) The Lancet, 395 (10236), pp. 1569-1578.
29.	Xu, P., et al. Arbidol/IFN-α2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study. (2020) Microbes and Infection, . https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085658449&doi=10.1016%2fj.micinf.2020.05.012&partnerID=40&md5=16fb7bf78e1edb9ea7e827573e4fb237
	Ye, X.-T. et al Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. T2 - European Review for Medical and Pharmacological Sciences. VL - 24. IS - 6. SP - 3390. EP - 3396. PY - 2020. DO - 10.26355/eurrev_202003_20706
31.	Ye, X.-T., et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. (2020) European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 24 (6), pp. 3390-3396. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85082969234&doi=10.26355%2feurrev_202003_20706&partnerID=40&md5=b04802179c923d6dbf9d7bf22502c3c5 DOI: 10.26355/eurrev_202003_20706

	Zha, L. et al Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). T2 - Medical Journal of Australia. VL - 212. IS - 9. SP - 416. EP - 420. PY - 2020. DO - 10.5694/mja2.50577
33.	Zhu, Z. et al Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. T2 - Journal of Infection. PY - 2020. DO - 10.1016/j.jinf.2020.03.060

Références de l'annexe 4

1. Lane et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. MedRxiv https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551
2. Cao B. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
3. Hung IFN Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31042-4. On line May 8 Lancet
4. Wang Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
5. Deng L et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study J Infect 2020 Mar 11;S0163-4453(20)30113-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002
6. Magagnoli J. et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. /doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920
7. Mehra M R. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
8. Silva Borba et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424
9. Bian et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1
10. Chen C. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Med Rxiv https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432
11. Li Yueping et al.. Efficacité et sécurité du Lopinavir/ritonavir ou arbidol chez patients hospitalisés. Pré-print https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984
12. Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: trial. Pré-print. https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558
13. Huang M et al Treating COVID 19 with Chloroquine. Journal of Molecular Cell Biology, mjaa014, https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014
14. Zhong M., et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of a-lipoic acide for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266
15. Chen Y et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia: results of a randomized, open-labeled prospective study. Lancet Infect Dis. THELANCETID-D-20-02495
16. Chen Z .et al. Efficacity of HCQ. Med Rxiv 03.22.20040758v3 2020 https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758

17. Barbosa J. et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. Submitted to the New England Journal of Medicine

18. Freedberg DE et al. Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. medRCiv. doi/10.1101/2020.05.01.20086694

19. Mahévas et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data BMJ 2020;369:m1844 : http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844

20. Yan D et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040832

21. Yu : Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1

22. Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State.JAMA. doi:10.1001/jama.2020.8630. Published online May 11, 2020

23. Bessiere F. et al. Drug-induced long QT under off-label hydroxychloroquine and in critically ill COVID-19 patients. Manuscript soumis au JAMA.Bessière Reeavalué avec l'article publié JAMA letter May 1 10.1016/j.jaad.2020.04.136

24. Gerard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvuillemin, A, Chouchana L, Rocher F, Drici M-Daniel, "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adversedrug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers, Therapies (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002

25. Avis HCSP Avis HCSP du 27 avril 2020 relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815

26. Gautret JC 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

27. Lagier J-C, et al. , Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis, Travel Medicine and Infectious Disease (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791.),

28. Paccoud O. : Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital. T2 - Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. PY 2020. DO - 10.1093/cid/ciaa791)

29. Arshad S., Kilgore P., Chaudhry Z S, Jacobsen G., , Wang Dee Dee, Huitsing K., Brar I.,. Alangaden G J, Ramesh a S., McKinnon J. E., O'Neill W., Zervos M., Ford H., COVID-19 Task Force: Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID,. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099)

30. Voisin O. Acute QT interval modifications during hydroxychloroquine-azithromycin treatment in the context of COVID-19 infection. Mayo Clin Proc. 2020 May 20. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.005 [Epub ahead of print]

31. Chorin et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxy chloroquine/Azithromycin . https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20074583v1.full.pdf

32. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Int J Cardiol. 2020:S0167-5273(0120)32223-32223

33. Saleh, M. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. (2020) Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008662

34. Goldman JD. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

35. Beigel JH. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

36. Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

37. Villar J et al Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020; 8: 267 –76. Published Online February 7, 2020 . https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(19)30417-5),

38. Wu J et al. Systemic corticosteroids IV show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. MedRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20097709

39. Fernandez-Cruz : impact of glucocorticoid treatment in sars-cov-2 infection mortality : a retrospective controlled cohort study. T2 - Antimicrobial agents and chemotherapy. doi:10.1128/AAC.01168-20

40. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

41. Cavalli, G. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. (2020) The Lancet Rheumatology. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2

42. Huet : Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet rhumato. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8

43. Deftereos SG et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. JAMA Ntwok Open. 3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

44. Li L et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.10044

45. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. Eur J Intern Med. 2020;76:43-49. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.021

Annexe 5 : données de pharmacovigilance

Données de pharmacovigilance des centres de pharmacovigilance (CRPV) – Médicaments utilisés dans le contexte du Covid-19

En collaboration avec le réseau national des CRPV, l'ANSM a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs molécules sont suivies dont l'hydroxycholoquine (HCQ) et le lopinavir/ritonavir. Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse qualitative des cas d'effets indésirables médicamenteux déclarés spontanément par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont recueillies, analysées et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance par le réseau des 31 CRPV. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi n'a pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus, et ce notamment en raison de la très forte sous-notification, mais permet d'émettre des signaux de sécurité en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

Le CRPV de Dijon est chargé depuis le 27 mars 2020 d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19. Le centre de pharmacovigilance de Nice réalise une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements.

Des bilans sont mis en ligne de façon régulière sur le site de l'ANSM. https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0

- Le bilan général réalisé par le CRPV de Dijon était le suivant :

Au 26 mai 2020, un total de 694 cas a été analysé, dont 77% de cas graves concernant 63% d'hommes d'âge moyen 62,4 +/- 16,0 ans. La majorité, 398 (57%) sont imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à Covid-19 (12%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (30%).

Les 398 cas imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19 sont majoritairement liés à l'HCQ (HCQ) (229 cas, 57,5%) et à l'association lopinavir/ritonavir (LOPI/RITO) (156 cas, 39%).

Parmi ces 398 cas sont dénombrés 10 décès, 7 avec l'HCQ +/- associée à l'azithromycine, d'origine cardiaque, et 3 avec l'association LOPI/RITO en lien avec une atteinte rénale dans un cas (associée à une défaillance respiratoire), une pancréatite aiguë dans un contexte d'hypertriglycéridémie pour le second et un choc cardiogénique réfractaire avec défaillance multiviscérale sur sepsis pulmonaire pour le troisième.

Parmi les cas liés à l'HCQ (n=229), de l'azithromycine est associée dans 58% des cas. Les principaux effets indésirables rapportés sont cardiaques (66%), hépatiques (11%), digestifs (7%), cutanés (5%), hématologiques (4%). Il s'agit majoritairement d'effets indésirables attendus (décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de l'HCQ). Toutefois, une fréquence supérieure est observée en ce qui concerne les atteintes cardiaques comparativement aux données antérieures de pharmacovigilance (cf ci-après analyse spécifique des atteintes cardiaques par le CRPV de Nice).

Parmi les cas liés à lopinavir/ritonavir (n=156), ils sont majoritairement d'ordre hépatique (47%), digestif (17%) cardiaque (14%), rénal (11%), endocrinien sous forme d'hypertriglycéridémie (8%). Ces effets sont également globalement attendus, avec une fréquence supérieure également pour les atteintes cardiaques comparativement aux données antérieures de pharmacovigilance. Si la majorité des cas d'atteinte rénale et hépatique est sans signe de sévérité majeure (évolution rapidement favorable à l'arrêt du médicament), plusieurs cas récemment rapportés font état d'une atteinte rénale sévère avec recours à une hémodialyse (3 cas dont un décès) et d'atteinte hépatique avec signes de gravité (2 cas d'augmentation de la bilirubine et baisse du taux de prothrombine).

L'analyse des cas au regard de la date de survenue des effets indésirables, montre une évolution superposable aux données nationales d'hospitalisations pour Covid-19 avec une diminution franche observée à partir des semaines 14 et 15. L'évolution du nombre d'effets indésirables concernant l'HCQ montre un pic plus marqué que pour lopinavir/ritonavir, avec des effets indésirables apparus surtout entre les semaines 13 et 15.

Au total, le principal signal de sécurité dans cette enquête de pharmacovigilance est la toxicité cardiaque (44% des 398 cas d'effets indésirables imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19) surtout pour l'HCQ (66% des effets indésirables rapportés) mais également pour lopinavir/ritonavir (14% des effets indésirables rapportés). Par ailleurs, les effets indésirables rénaux et hépatiques rapportés avec lopinavir/ritonavir sont également préoccupants, notamment au regard de quelques cas présentant des éléments de sévérité pouvant impacter négativement la prise en charge des patients. Enfin, des effets indésirables graves liés à un mésusage en ambulatoire de l'HCQ ont été rapportés.

- Le bilan sur les effets cardiovasculaires réalisé par le CRPV de Nice était le suivant :

Ce bilan a porté plus spécifiquement sur les effets indésirables cardiaques avec l'HCQ et le lopinavir/ritonavir associés ou non à l'azithromycine. Outre leurs propriétés anti-infectieuses, ces médicaments se comportent comme des multi-channels blockers » en inhibant des conductances potassiques, sodiques ainsi que certains courants plus spécifiques comme If (courant pace-maker) pour HCQ. Les conséquences peuvent être des troubles du rythme et de la conduction chez certains patients, d'autant plus qu'existent des conditions favorisantes (atteintes myocardiques sous-jacentes, insuffisance rénale, déséquilibres hydro-électrolytiques, âge, bradycardie…), ce qui est le cas dans le contexte de la maladie Covid-19.

Depuis le 27 mars 2020 et jusqu'au 4 juin 2020, le CRPV de Nice a analysé 186 effets indésirables cardiaques dont 167 notifiés graves, déclinés en 4 morts soudaines ou inexpliquées, 6 arrêts cardiaques dont 4 ayant bénéficié d'un CEE, 18 troubles du rythme ventriculaire (8 tachycardie ventriculaire, 9 extrasystoles ventriculaires préoccupantes, 1 bigéminisme), 25 troubles de la conduction (3 blocs auriculo-ventriculaires ou blocs de branche, 22 bradycardies), 120 prolongations du QTc ou d'allongement anormal (dont 64 QTc > 500ms (53%) et 15 prolongations > 60 ms (11%) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant) et 13 troubles cardiaques autres (6 troubles du rythme supraventriculaire, 2 insuffisances cardiaques et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)) .

La grande majorité des cas est associée à l'HCQ (85%), avec (48%) ou sans azithromycine. Le lien de causalité entre les traitements utilisés dans la Covid-19 et la survenue d'un effet indésirable cardiaque a été évalué « douteux » dans 7 cas (dont 1 avec facteurs confondants), « plausible » dans 74 cas (dont 10 avec facteurs confondants), « vraisemblable » dans 57 cas (dont 16 avec facteurs confondants), « très vraisemblable » dans 25 cas (dont 2 avec facteurs confondants) et 23 cas sont en attente d'informations complémentaires ou ne permettent pas de conclure.

Le nombre de notifications hebdomadaires d'effets indésirables cardiaques associés à ces traitements, situé initialement entre 25 et 30 notifications/semaine a baissé à partir de la semaine 20, en lien probable avec la diminution du nombre de cas de patients Covid-19 et/ou des mises en gardes régulièrement adressées. Il est observé par les CRPV ayant collecté les notifications que certaines précautions d'emploi, de suivi et de contre-indication ont été mal ou non appliquées malgré la prescription hospitalière.

Au total,

Au vu de ces éléments et de l'absence de bénéfice démontré de façon robuste dans le traitement du Covid-19, les CRPV considèrent que la balance bénéfice / risque de l'HCQ seule et en association à l'azithromycine et du lopinavir/ritonavir est défavorable en dehors de l'encadrement des essais cliniques.

Annexe 6 : Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2

Version 8 du 16/07/2020
SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF- SPLF, mise en œuvre avec la mission COREB nationale

Sous-groupe : Traitements spécifiques

N Saidani, S Bessis, G Mellon, C Leport, B Guery

- Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité. Cela renforce l'importance à accorder aux traitements symptomatiques et aux soins de support.
- La priorité doit être donnée à la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires. Il est hautement souhaitable qu'une attention particulière soit portée aux molécules dont les données précliniques sont suffisamment avancées et prometteuses pour ne pas manquer leur passage en essai clinique accéléré.
- Pour les patients en état grave et/ou en réanimation ne pouvant participer à un essai, l'usage compassionnel de plasma de convalescent peut être envisagé.
- Dans tous les cas, compte–tenu de l'absence de traitement spécifique établi, les traitements de support à visée "symptomatique" et les soins de confort doivent être renforcés. Ils doivent être administrés selon les règles de l'art. L'accompagnement des patients en phase avancée doit être attentif et approprié à leur état. Le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie envisagée.

La prise en charge du SARS-CoV-2 n'est à ce jour pas définitivement déterminée et repose sur les potentielles thérapeutiques évaluées lors des épidémies de SARS-CoV en 2003 et de MERS-CoV en 2013 [16968120,32022370]. Ce chapitre a pour but de donner éléments de la littérature supportant les différentes possibilités thérapeutiques disponibles en cas d'admission d'un patient aux soins intensifs pour une infection à SARS-CoV-2 et de proposer un algorithme de prise en charge en fonction de la sévérité. La discussion repose sur l'avis récemment publié du haut conseil de santé publique et les données récentes de la littérature (https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785).

Il est important de souligner que les recommandations actuelles ne reposent que sur **un faible niveau de preuve**, ne peuvent-être considérées comme opposables. Dans ce document nous avons fait le choix de ne conserver que les **publications peer-reviewed**, cependant une annexe rassemblant l'ensemble des études en cours ou non encore publiées est appendue à ce texte.

La priorité doit être donnée à la **réalisation d'études de haut niveau de preuve,** absolument nécessaires. Par exemple, les essais randomisés DisCoVery et Solidarity, pilotés par l'INSERM et l'OMS, multicentriques, adaptatifs, qui visent à étudier l'innocuité et l'efficacité des traitements de CoVID-19 chez les patients adultes hospitalisés, intègrent la plupart des thérapeutiques proposées dans ce document (*ie* remdésivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir/interféron béta, hydroxychloroquine) avec un objectif d'inclusion, au total, de 3 200 et 10 000 patients respectivement.

Dans tous les cas, compte–tenu de l'absence de traitement spécifique établi, **les traitements de support à visée "symptomatique" et les soins de confort doivent être renforcés**. Ils doivent être administrés selon les règles de l'art. L'accompagnement des patients en phase avancée doit être attentif et approprié à leur état. Le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie envisagée

(https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/procedures/rpmo-ethique-rea-covid-19-vf-24-corr26-mar20-2.pdf).

L'ensemble des molécules qui sont proposées peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent être évaluées sur le site suivant : http://www.covid19-druginteractions.org/

1. Molécules avec un faible niveau de preuve d'efficacité

a) Remdésivir

Le Remdésivir est un analogue de l'adénosine ayant montré une activité in vitro sur SARS-CoV, MERS-CoV [29511076] et SARS-CoV-2 [32020029]. Des données obtenues sur le MERS-CoV dans un modèle de macaque ont confirmé son efficacité *in vivo* en prophylaxie et en thérapeutique plaçant repositionnant cette drogue dans les thérapeutiques potentielles de l'infection sévère à SARS-CoV-2 [32054787]. Toujours dans l'infection à MERS-CoV, cette molécule a démontré *in vitro* et dans un modèle murin une activité supérieure à l'association lopinavir-ritonavir [31924756].

Une première étude observationnelle rapportant 61 patients atteints de COVID-19 et traités de façon compassionnelle par Remdésivir a été publiée [32275812]. Sur les 53 patients dont les données ont pu être analysées, dont 57% étaient traités par ventilation mécanique, et 8 % par ECMO, 68% se sont améliorés sur le plan ventilatoire et 57 % des patients mécaniquement ventilés ont pu être extubés, la mortalité était de 13%. S'agissant d'une étude observationnelle, en l'absence de groupe contrôle, on ne peut pas conclure à une efficacité isolée ou synergique du Remdésivir.

Une étude randomisée double aveugle contre placebo multicentrique a étudié 237 patients, 158 sous remdésivir et 79 contrôles [32423584]. Les résultats n'ont pas montré de différence significative sur la vitesse d'amélioration des patients de façon globale, une tendance a été observée pour ceux traités précocement sans atteindre la significativité statistique.

L'essai clinique ACTT-1, financé par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo, évaluant l'efficacité du remdesivir, et concluait en analyse intermédiaire, avant la fin du suivi prévu de 29 jours, à une diminution du temps à l'amélioration clinique (11 jours versus 15 jours pour le placebo, avec une différence significative uniquement en sous-groupe chez les patients non graves, avec un critère de jugement principal modifié au cours de l'étude) [32445440]. On note que le traitement était administré après un délai médian de 9 jours, délai d'administration qui paraît tardif pour une action antivirale, et que les traitements concomitants (antiviraux ou immunomodulateurs), autorisés dans le design de l'étude, ne sont pas rapportés.

Un essai randomisé ouvert de phase 3, financé par Gilead, comparant l'efficacité d'un traitement de 5 jours versus 10 jours de remdésivir, a été conduit chez des patients hospitalisés pour COVID-19 présentant une saturation en air ambiant ≤ 94% [32459919]. D'une part, l'absence de groupe contrôle placebo ne permet pas de conclure à une efficacité du remdésivir, d'autre part, du fait d'écarts de protocole (non-respect des critères d'exclusion initiaux avec l'inclusion de patients sous ventilation

mécanique, de l'évidence d'une différence pré-existante entre les 2 groupes en analyse intermédiaire à J5), il n'est pas possible de conclure à une différence d'efficacité entre les 2 durées de traitement.

Des augmentations transitoires d'ALAT et/ou ASAT ont été rapportées, dont certaines étaient associées à des élévations réversibles et d'intensité légère du temps de prothrombine. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée au cours du traitement par Remdésivir.

Un programme « expanded access » de délivrance de la molécule par Gilead pour une utilisation dans le cadre d'un usage compassionnel a été mis en place (NCT04323761), l'Agence du Médicament européenne (European Medicines Agency, EMA) s'est prononcée pour l'autorisation de mise sur le marché sous forme d'une ATU de cohorte.

En cas d'identification d'un patient infecté par le coronavirus Covid-19, le médecin hospitalier en charge du patient devra soumettre sa demande en anglais via le portail : https://rdvcu.gilead.com/ mis en place par Gilead pour les demandes d'usage compassionnel (CU) et dans le cadre d'essais cliniques référencés, avec des critères d'inclusion et d'exclusion propres (actuellement NCT04280705, NCT04292730, NCT04292899, 2020-000936-23).

b) Hydroxychloroquine

L'activité antivirale in vitro et in vivo sur modèle animal murin de cette molécule antipaludique (et son dérivé hydroxylé) a été montrée pour divers virus incluant le coronavirus OC43 [19506054], l'entérovirus EV-A71 [29175128], Zika virus [29033372] et le virus de la grippe A/H5N1 [23208422]. Aucune amélioration clinique n'a cependant pu être mise en évidence au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés dans la prévention de la grippe [21550310], ou le traitement de la dengue [20706626] ou du chikungunya [29772762].

Plus de 40 essais cliniques ont été menés, ou sont en cours dans le cadre du COVID-19, pour cette molécule dont l'action augmente le pH endolysosomal nécessaire au processus de fusion virale, de modifications post-traductionnelles des glycoprotéines de l'enveloppe et exerce un effet immunomodulateur [32020029,16115318]. Les effets indésirables sont bien connus (rétinopathies maculaires, cardiaques) [14592603].

Alors que les inclusions de ces essais cliniques ont été initiées dès le 03/02/2020, on observe l'annulation ou la suspension de 10 essais cliniques (ChiCTR2000030417, ChiCTR2000030031, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, NCT04329572, NCT04343677, NCT04348474) et peu de résultats sont actuellement disponibles. On note que depuis cette date, malgré les nombreuses études focalisées sur cette molécule, aucun essai clinique ne permet de conclure à l'efficacité de cette molécule avec un niveau de preuve suffisant.

Un essai clinique non randomisé mené chez un petit échantillon, 26 patients, ayant une infection documentée à SARS-CoV-2 et traités par hydroxychloroquine 200 mg trois fois par jour (EudraCT 2020-000890-25) a montré une clairance virale à J6 chez 70 % des patients *vs.* 12,5 % dans un groupe contrôle de 16 patients (p=0,001) [32205204].

Une étude observationnelle, sans groupe contrôle, portant sur 80 patients traités par une combinaison d'hydroxychloroquine et azithromycine, trouvait une décroissance de la charge virale SARS-CoV-2 naso-pharyngée détectée par PCR quantitative (PCR négative définie comme Ct>34 cycles) : 83% à J7 et 93% à J8 [32289548].

Une seule étude observationnelle (limitée sur le plan méthodologique), comparant les dossiers médicaux de 181 patients hospitalisés (84 patients ayant été traités par hydroxychloroquine, 89 patients n'en ayant pas reçu, sans plus de précisions) suggère

à J7 l'absence d'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine sur les critères de mortalité ou transfert en réanimation chez les 84 patients traités par cette molécule [32409486].

L'hydroxychloroquine est disponible en pharmacie sans restriction de prescription ou dispensation. Le profil des effets indésirables et la modélisation pharmacocinétique plaident pour l'utilisation préférentielle de l'hydroxychloroquine *versus* la chloroquine [26992838, 32150618].

Les effets indésirables à hautes doses sont essentiellement cardiotoxiques, arythmogènes et épileptogènes (https://www.rfcrpv.fr/hydroxychloroquine-et-azithromycine/). La co-administration de médicaments prolongeant l'intervalle QT (en particulier les macrolides dont l'azithromycine) expose les patients à un risque majeur d'arythmie.

Suite à la demande du MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), dans une communication publiée le 05 juin 2020 sur le site internet de l'étude Recovery, essai adaptatif [https://www.recoverytrial.net] évaluant diverses molécules (lopinavir/ritonavir, dexaméthasone, hydroxychloroquine, azithromycine, tocilizumab, plasma de convalescent), les Prs Peter Hornby et Martin Landray, investigateurs principaux coordinateurs de l'essai clinique, ont fait état de l'analyse intermédiaire des données du bras ouvert correspondant à l'hydroxychloroquine (1542 patients) versus traitement habituel (3132 patients). Ils concluent à l'absence de bénéfice sur la mortalité à 28 jours de l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 (25,7%) *versus* SOC (23,5%). Ces résultats ont conduit à la clôture du recrutement de ce bras.

Le 04 juillet 2020, sur recommandation du comité directeur international de l'essai clinique adaptatif Solidarity, après analyse intermédiaire des données relatives au traitement hydroxychloroquine versus SOC (qui ne montrait pas de réduction significative de la mortalité), le bras hydroxychloroquine a été clôturé définitivement (résultats non publiés).

c) Lopinavir/ritonavir

L'association lopinavir/ritonavir est utilisée dans l'infection par le VIH. Quelques données d'efficacité existent essentiellement dans l'infection par le MERS-CoV [32104907]. Sur la base de revue de cas cliniques de patients infectés par SARS-CoV 2, traités par cette association et ayant montré une diminution de la charge virale [32056407] ou une amélioration clinique avec diminution des besoins en oxygènes chez 3 patients sur 5 [32125362], cette molécule a initialement été proposée en première ligne à la posologie de 400 mg x 2/j *per os* pendant 5-7 jours. Les résultats d'un récent essai clinique [32187464] randomisé contrôlé rapportaient une absence de différence significative de détection du virus au cours de traitement, une diminution de durée des symptômes d'un jour mais des effets indésirables plus fréquents dans le sous-groupe des 99 patients traités par lopinavir-ritonavir en comparaison au groupe contrôle. Dans une analyse *post-hoc*, sans ajustement, la guérison clinique est obtenue plus rapidement (16 jours *vs.* 17 jours) et la mortalité est plus faible (19 % *vs.* 27,1 %) dans le sous-groupe des sujets ayant été traités moins de 12 jours après le début des symptômes.

De même que pour l'hydroxychloroquine, après analyse intermédiaire des résultats de l'essai Solidarity, devant une absence de réduction significative de la mortalité chez les patients traités versus SOC, les inclusions du bras lopinavir/ritonavir ont été définitivement arrêtées. Le 04 juillet 2020 (résultats non publiés).

2. Traitements expérimentaux / en cours d'évaluation

a) Tocilizumab

Les formes les plus sévères d'infection sont accompagnées d'une « tempête cytokinique » avec en particulier des taux élevés d'interleukine 6 [32192578]. Le Tocilizumab est indiqué dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T et pourrait dans ce contexte présenter une alternative thérapeutique intéressante aux antiviraux classiques. Des résultats préliminaires suggèrent un potentiel effet de cette molécule, aucun travail randomisé contrôlé n'est actuellement disponible.

Dans une étude espagnole, rétrospective, de cohorte incluant 1229 dossiers médicaux complets sur 2047 patients hospitalisés avec un diagnostic moléculaire de COVID-19, après ajustement, le traitement par Tocilizumab (n= 260) était associé à une diminution de la mortalité, uniquement dans le sous-groupe de patients ayant une mesure initiale de CRP > 150 mg/L (HR 0,34, 95% CI 0,16–0,72, p=0,005) [https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125245]. Il ne s'agit là que d'une étude préliminaire devant guider la réalisation de futurs essais cliniques.

La publication des résultats d'essais cliniques randomisés contrôlés versus SOC ou placebo, en cours de recrutement devraient pouvoir répondre à la question de son efficacité sous réserve d'un nombre d'inclusion suffisant (NCT04346355 et NCT04356937).

L'étude parisienne CORIMUNO-19 (EudraCT 2020-001246-18), randomisée, contrôlée, avec un effectif prédit de 1000 patients, intègre plusieurs molécules anti-IL6 dont le Tocilizumab (Corimuno).

Un essai clinique comparant la mortalité à 28 jours chez des patients sous oxygénothérapie par ventilation mécanique traités (n=78) ou non (n=76) par tocilizumab décrivait une réduction de la mortalité de 45% mais une augmentation significative des surinfections (dont 50% de surinfections pulmonaires documentées à *Staphylococcus aureus*) chez les patients traités par tocilizumab (54% versus 26% chez les non traités) [32651997].

b) Anti-IL1

Dans le contexte pro-inflammatoire lié au CoVID-19 dans sa forme sévère, qui inclut des réactions cytokiniques en cascade, un traitement par anti-IL1 (Anakinra) a été proposé comme option thérapeutique [32192578]. Un essai clinique de phase 3 randomisé contrôlé a été réalisé dans le sepsis compliqué de syndrome d'activation macrophagique, montrant une amélioration significative de la survie du sous-groupe des patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée avec dysfonction hépatique sous Anakinra (faible effectif de 43 patients) [26584195]. Un essai clinique de phase 1, préliminaire, est en cours aux USA (NCT02780583). Des protocoles d'essais cliniques ont été déposés par une équipe italienne pour évaluer l'intérêt de l'Anakinra et de l'Emapalumab dans le Covid sévère (NCT04324021).

c) Plasma de convalescents inactivé

Utilisé en dernier recours chez des patients atteints du SARS-CoV dont l'état continuait de s'aggraver malgré une corticothérapie [15214887, 15616839], ou un traitement par ribavirine et corticothérapie [16172857], le traitement par plasma de convalescent était associé à des durées d'hospitalisation plus courtes et une mortalité plus faible. Shen C *et al*. rapportent avoir traité 5 patients en SDRA suite à un COVID-19 par plasma de convalescent à J10 et J22 jours de leur admission et observé une diminution du score SOFA et une augmentation du rapport PaO_2/FiO_2 au 12ème jours avec résolution du SDRA à J12 pour 4 patients et sevrage de la ventilation mécanique pour 3 dans la deuxième semaine suivant l'administration [32219428]. L'administration de plasma de convalescent a aussi été décrite par des équipes chinoises [32253318, 32293713], et coréennes [32281317]. L'agence américaine du médicament a récemment autorisé

son utilisation aux Etats-Unis chez les patients présentant des formes graves [32217555].

Près de 20 essais cliniques (dont NCT04292340, NCT04323800, ChiCTR2000030010, ChiCTR2000030627, ChiCTR2000030039, ChiCTR2000030929, ChiCTR2000030702, NCT04333251, ChiCTR2000029850, NCT04332835) sont actuellement en cours aux Etats Unis, en Asie, en Amérique du sud et en Europe dont une étude française, qui d'une part (volet EFS avec l'étude PlasmaCoV2) vise à collecter des plasma de convalescents (90 patients pour au moins 180 dons de plasma correspondant à 540 unités de 200 mL) et d'autre part (volet clinique avec l'étude CoviPlasm un des bras de l'étude CORIMUNO-19) vise à étudier l'effet de l'injection de plasma de convalescents chez des patients hospitalisés pour Covid-19. Les inclusions ont débuté de façon différée avec un objectif d'inclusion de 60 patients (EudraCT 2020-001246-18).

L'étude de la tolérance du traitement par plasma de convalescent dans le cadre du programme « expanded access » de la FDA américaine chez 5 000 patients atteints de Covid-19 sévère ou critique décrit moins de 1% d'effets indésirables sévères qui incluent la mortalité (n=4), l'OAP post—transfusionnel (TACO, n=7), le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI, n=11), la réaction allergique sévère post-transfusionnelle (n=3) [32511566].

Un essai clinique randomisé ouvert (ChiCTR2000029757) incluant 103 patients atteints de Covid-19 à un stade sévère ou critique a été publié après arrêt précoce des inclusions par manque de patients incluables avec la diminution de l'incidence de la maladie [32492084]. Dans les 28 jours suivant le traitement, il n'a pas permis de montrer de différence statistiquement significative en terme de délai d'amélioration clinique et en terme de taux de guérison (51,9% versus 43,1%, effectifs faibles) entre le groupe traité par plasma de convalescent (n=52) et le groupe SOC (n=51).

d) Corticothérapie

Des travaux précédemment menés dans le cadre d'infection par le SARS-CoV [15494274] ou le virus grippal A/H1N1 [15494274] ont objectivé une augmentation de la charge virale des patients traités précocement par corticoïdes avec notamment un sur-risque de mortalité, de pneumopathie acquise sous ventilation et une plus longue durée de ventilation mécanique.

Dans une étude menée en Chine par Wu C *et al*, chez 201 patients admis en réanimation présentant un tableau de SDRA le traitement par méthylprednisolone semblait réduire le risque de décès (OR 0,38 ; $IC_{95\%}$ [0,20-0,72]) [32167524].

Cependant, la surviving sepsis campaign, limite l'utilisation de corticoïdes pour les patients présentant un SDRA, dans la mesure où il existe actuellement un faible niveau de preuve [32222812].

Plusieurs travaux sont en cours en Chine, USA et en France dont 4 études randomisées (ChiCTR2000029656 ; ChiCTR2000029386), une étude prospective non randomisée (ChiCTR2000030481) et une étude rétrospective (ChiCTR2000030812). Les études NCT04244591 et NCT04273321 sont en attente de publication.

Les résultats intermédiaires de l'essai clinique Recovery (NCT04381936) ont fait l'objet d'une pré-publication qui rapporte une réduction de la mortalité à 28 jours de chez les patients traités par dexaméthasone 6 mg/jour en comparaison du SOC (21,6% versus 24,6%, RR 0,83 ; IC 0,70-0.92), significative dans les sous-groupes recevant une oxygénothérapie (29% vs 40,7% chez les patients sous ventilation mécanique au moment de la randomisation, 21,5% vs 25% chez les patients sous oxygénothérapie non invasive), mais pas chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie initialement [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.full.pdf].

Il s'agit là d'une étude non revue par les pairs dont il conviendra de tenir compte pour les patients présentant une forme sévère de la maladie COVID-19 et requérant une oxygénothérapie (invasive ou non invasives). Le niveau de mortalité élevé observé au sein de ce collectif incite à attendre une publication reviewée.

Table des matières

Préface **8**
Synthèse du rapport **9**
Première partie : Covid-19 : données générales **11**
1 Epidémiologie, surveillance en France et définition de cas **12**
2 Aspects virologiques **15**
2.1 Description et évolution du virus 15
2.1.1 Données générales sur les coronavirus 15
2.1.2 Le virus SARS-CoV-2 15
2.1.3 Evolution génétique au cours de la pandémie 16
2.2 Diagnostic virologique 16
2.2.1 Techniques de biologie moléculaire 16
2.2.2 Sérologie : 19
2.3 Infection virale prolongée 24
3 Transmission **31**
3.1 Gouttelettes 31
3.2 Aérosols 31
3.3 Selles 33
3.4 Sang et dérivés 33
3.5 Autres produits biologiques 33
3.6 Surfaces 34
4 Physiopathologie **37**
4.1 Données immunologiques 37
4.2 Risque thrombotique 40
4.2.1 Un risque thrombotique particulier d'origine multifactorielle associant : 40
4.2.2 La prise en charge de cette augmentation du risque thrombotique associée au SARS-CoV-2 nécessite de : 41
5 Anatomopathologie **44**
5.1 Appareil respiratoire 44
5.2 Autres localisations (rein, cœur, peau, etc.) 44
6 Aspects cliniques **47**
6.1 Formes respiratoires 47
6.1.1 Maladie virale 47
6.1.2 Maladie inflammatoire 47
6.2 Formes pauci-symptomatiques, asymptomatiques 48
6.3 Manifestations extra-respiratoires 52
6.3.1 Manifestations digestives 52

6.3.2 Manifestations neurologiques 52
6.3.3 Manifestations cardio-vasculaires 53
6.3.4 Manifestations dermatologiques 55
6.3.5 Manifestations ORL 56
6.3.6 Manifestations ophtalmologiques 57
6.4 Formes selon le terrain 58
6.4.1 Formes pédiatriques 58
6.4.2 Formes du sujet âgé 64
6.4.3 Femmes enceintes 67
6.4.4 Formes des immunodéprimés 69
6.5 Complications 71
6.5.1 Complications respiratoires 71
6.5.2 Complications rénales 71
6.5.3 Complications endocriniennes 72
6.5.4 Complications infectieuses 72
7 Eléments du pronostic 88
7.1 Facteurs de risque de forme grave de Covid-19 88
7.1.1 Données démographiques 88
7.1.2 Comorbidités 89
7.1.3 Le caractère multifactoriel d'évolution vers une forme grave de Covid-19 94
7.2 Critères de gravité en médecine 95
7.3 Critères de gravité en réanimation 96
8 Imagerie 100
8.1 Radiographie thoracique standard 100
8.2 Tomodensitométrie thoracique 100
8.3 Indication pour le dépistage systématique 101
8.4 Indication pour le dépistage chez les patients dont la situation clinique requiert une hospitalisation 101
8.5 Indication pour le suivi des patients 101
8.6 Echographie thoracique 101
8.7 IRM cérébrale 102
8.8 Imagerie pédiatrique 102
9 Critères de guérison 104
9.1 Détection de l'ARN viral : rappels 104
9.2 Critères de guérison 104
9.2.1 Selon l'ECDC 104
9.2.2 Selon les CDCs des États-Unis [10] 104

9.2.3 Selon Le Robert Koch Institut : 105
9.2.4 Selon le NHS, Royaume Uni 106
10 Prévention 110
10.1 Mesures barrières 110
10.1.1 Population générale 110
10.1.2 Personnes à risque de forme grave 111
10.1.3 Professionnels de sante 113
10.2 Critères d'admission en secteur Covid-19 ou non 114
10.2.1 Critères cliniques 114
10.2.2 Questionnaire type 115
10.2.3 Critères virologiques (voir chapitre 3) 116
Deuxième partie : Covid-19 : aspects thérapeutiques 118
1 Traitement de support « standard of care » (SOC) 119
1.1 Oxygénothérapie 119
1.2 Antalgiques 121
1.3 Prévention du risque thrombotique 122
1.3.1 Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse associé au SARS-CoV-2 122
1.3.2 Anticoagulants et autres indications 124
1.4 Anti-infectieux 125
1.4.1 Introduction 125
1.4.2 En médecine ambulatoire, devant un patient suspect de Covid-19 125
1.4.3 En hospitalisation en service de médecine 126
1.4.4 En Ehpad 127
1.4.5 Antibiothérapie chez les patients atteints de Covid-19 en réanimation 128
1.5 Place des macrolides et en particulier de l'azithromycine 129
1.6 Corticoïdes en unités de médecine 130
1.6.1 Corticoïdes et aggravation 131
1.6.2 Corticoïdes et fibrose 132
1.7 Soins de réanimation 133
1.8 Traitement palliatif 135
2 Traitement spécifique 137
2.1 Les cibles du traitement 137
2.1.1 Le virus 137
2.1.2 L'inflammation 137
2.1.3 Autres 138
2.2 Etat descriptif des médicaments 139

2.2.1 Antiviraux 139
2.2.2 Immunothérapie 142
2.2.3 Autres médicaments dits « en repositionnement » 145
2.3 Recommandations du HCSP au 15 juillet 2020 163
Troisième partie : Covid-19 : Prise en charge (fiches pratiques) 176
1 Quel bilan d'entrée et quelle surveillance ? 177
1.1 Patients hospitalisés 177
1.1.1 Bilan d'entrée 177
1.1.2 Projet thérapeutique 178
1.1.3 Suivi clinique et paraclinique systématique au cours des premières semaines de l'infection : 178
1.1.4 Suivi clinique et paraclinique systématique au décours de l'infection à distance M3 et M6 : 179
1.2 Patients ambulatoires 179
1.2.1 Régulation téléphonique et téléconsultation 179
1.2.2 Signes d'alerte de gravité 179
1.2.3 Au terme de l'évaluation 180
1.2.4 L'examen clinique : 180
1.2.5 Le bilan biologique est limité en ambulatoire: 180
1.2.6 Prise en charge thérapeutique 181
1.2.7 Mesures visant à diminuer la transmission du virus 182
1.2.8 Modalités de surveillance 183
2 Quels tests virologiques pour le diagnostic ? 185
2.1 Indications de la RT-PCR 185
2.2 Indication de la sérologie 185
2.3 Interprétation des examens virologiques dans le cadre du contact tracing ou du dépistage systématique 186
2.3.1 Chez une personne sans antécédents de Covid-19 : voir fiche technique 1 186
2.3.2 Chez une personne ayant des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 documentés 186
2.3.3 Chez une personne ayant des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 non documentés par la recherche de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR 186
2.3.4 Chez une personne (dépistage systématique) ou contact à risque avec des antécédents personnels d'infection documentée à SARS-CoV-2 186
3 Place de l'imagerie pour le diagnostic initial ? le bilan lésionnel ? le suivi ? 189
3.1 Radiographie thoracique : 189
3.2 Tomodensitométrie thoracique 189
4 Quels critères de levée d'isolement ? 190
5 Quel suivi des patients après guérison ? 192

6 Quelles mesures contrôles à adopter en milieu hospitalier ? 194
7 Quelle prévention en population générale ? 198
8 Quelle prévention en milieu de soins ? 201
Annexes 208
Annexe 1 : composition du groupe de travail 209
Annexe 2 : personnes auditionnées ou contributrices 210
Annexe 3 : signes cliniques en pédiatrie .....
Annexe 4 : traitement spécifique recherche bibliographique 212
Annexe 5 : données de pharmacovigilance 276
Annexe 6 : Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 279
Table des matières 286