

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

Original disponible sur demande
à la mission COREB nationale

Actualisation le :
14/04/2020**

AVERTISSEMENT :

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

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

** actualisation priorisée

Alerte épidémique

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

Etat des connaissances

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

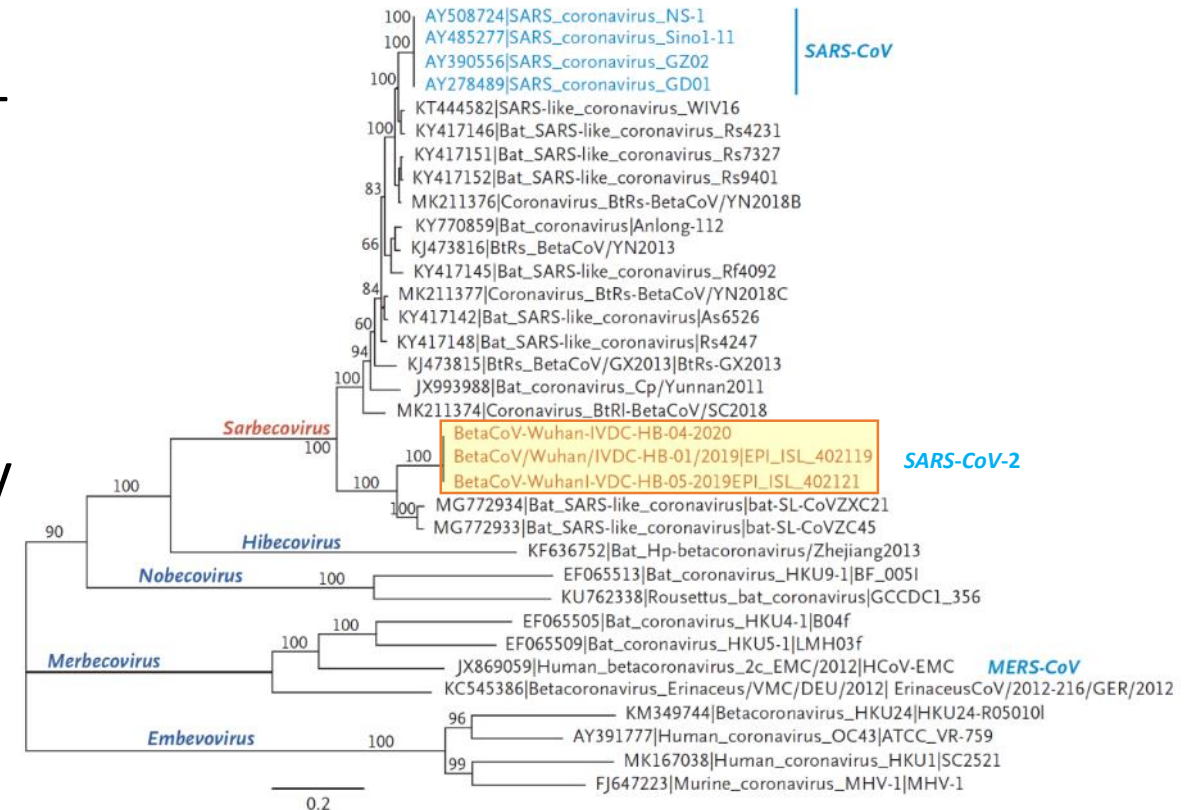
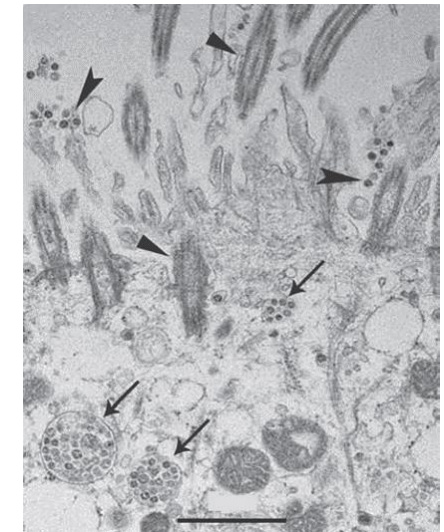
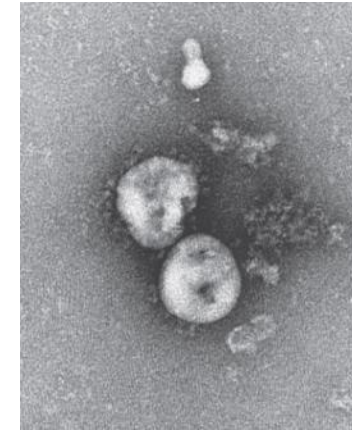
Plan

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

1. Virologie

- Virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Coronaviridae*, genre betacoronavirus
- Chez l'homme: six espèces de coronavirus connues
 - hCoV saisonniers: 220E, OC43, NL63, HKU1
 - CoV émergents à pathogénicité accrue
 - SARS-CoV : létalité de 10%
 - MERS-CoV : létalité de 37%
- Le SARS-CoV-2 partage
 - 80% d'identité génétique avec le SARS-CoV
 - 96% d'identité avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)

SARS-CoV-2



1. Virologie

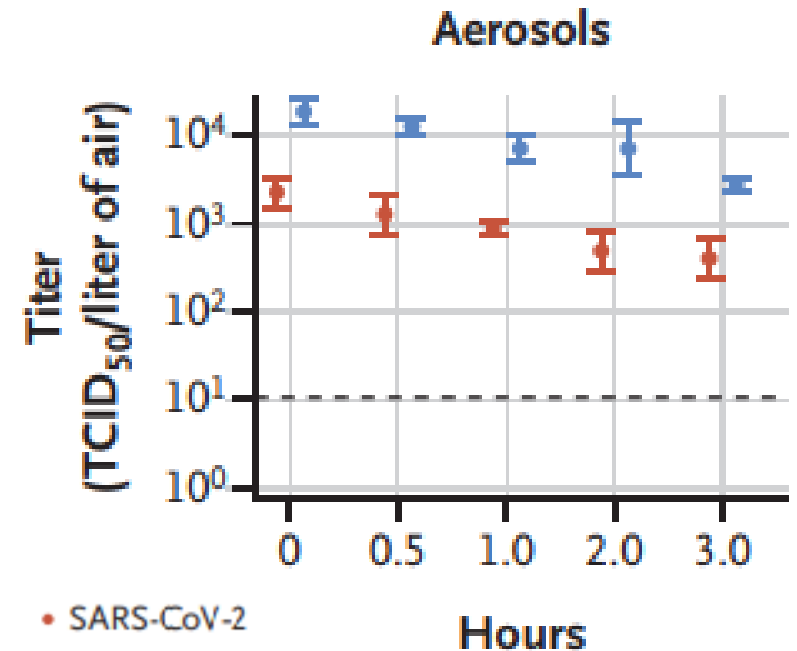
Viabilité (h) SARS-CoV-2 en condition expérimentale

• Aérosol

Nébulisation dans un tambour de Goldberg, création d'un aérosol avec des particules $< 5 \mu\text{m}$

L'expérimentation ne tient pas compte de facteurs physiologiques :

- Température
 - Hygrométrie
 - Gouttelettes soumises à l'attraction terrestre
- Viable dans les aérosols pendant au moins 3 h
 - Demi-vie: $1,1_{IC95\%}[0,64-2,64]$



1. Virologie

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

• Surfaces

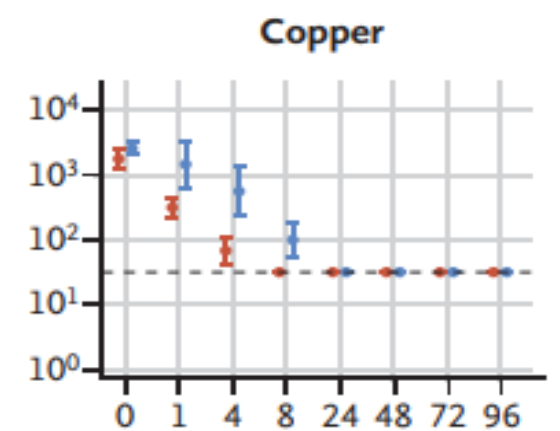
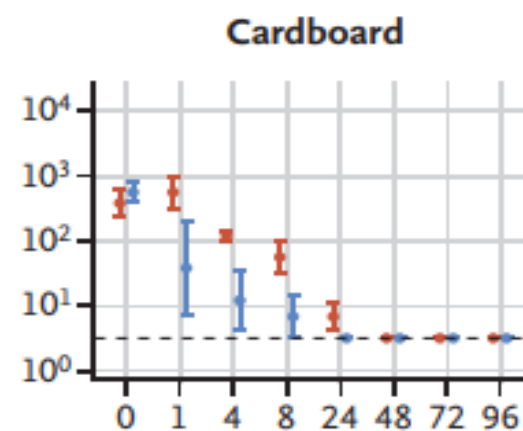
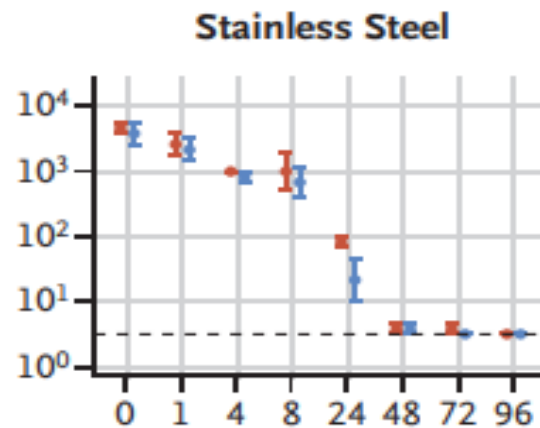
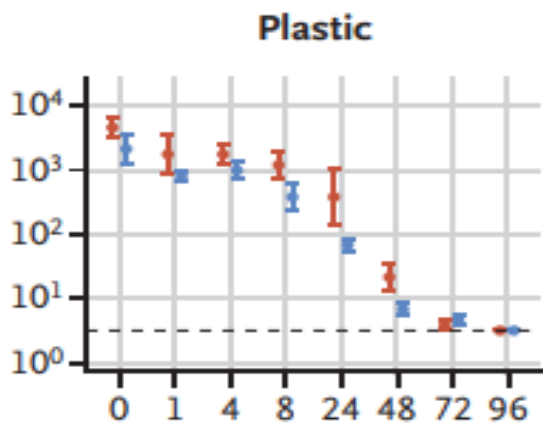
Charge virale importante déposée sur des surfaces

○ **Plastique**: demi-vie : 6,8 $IC_{95\%}[5,6-8,2]$

○ **Acier inoxydable**: demi-vie : 5,6 $IC_{95\%}[4,6-6,9]$

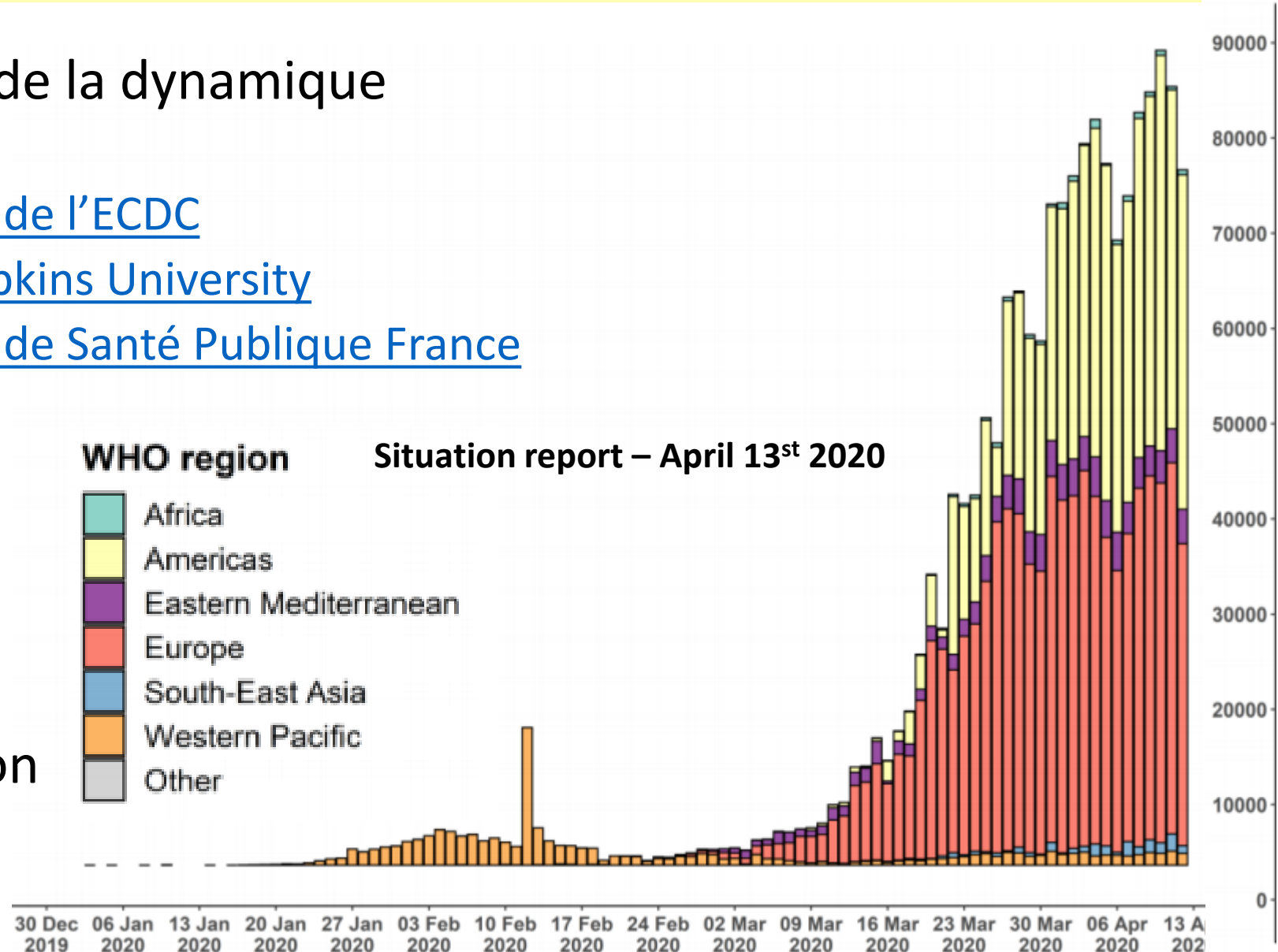
○ **Carton**: demi-vie : 3,5 $IC_{95\%}[2,3-5]$

○ **Cuivre**: demi-vie : 0,8 $IC_{95\%}[0,4-1,2]$



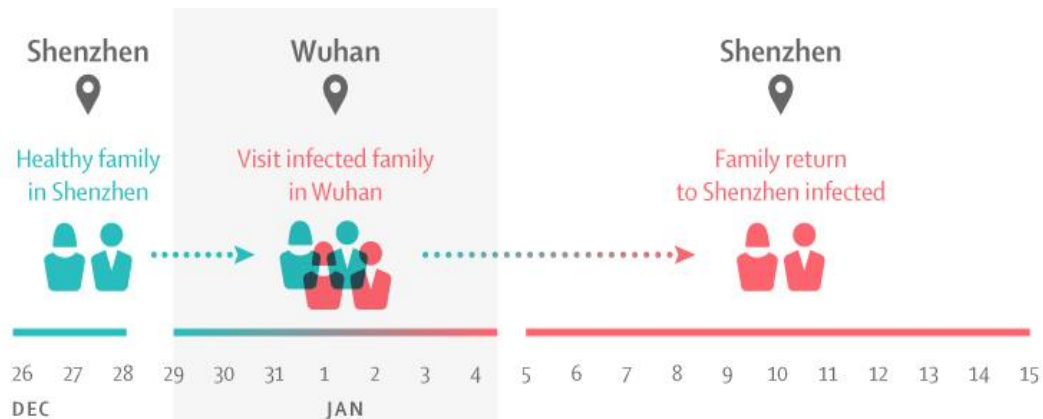
2. Epidémiologie

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



3. Transmission

- Transmission interhumaine



- Professionnels de santé contaminés (Chine):

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

- Transmission possible de patients non/pauci-symptomatiques

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

4. Protection

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

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



5. Présentation clinique

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

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

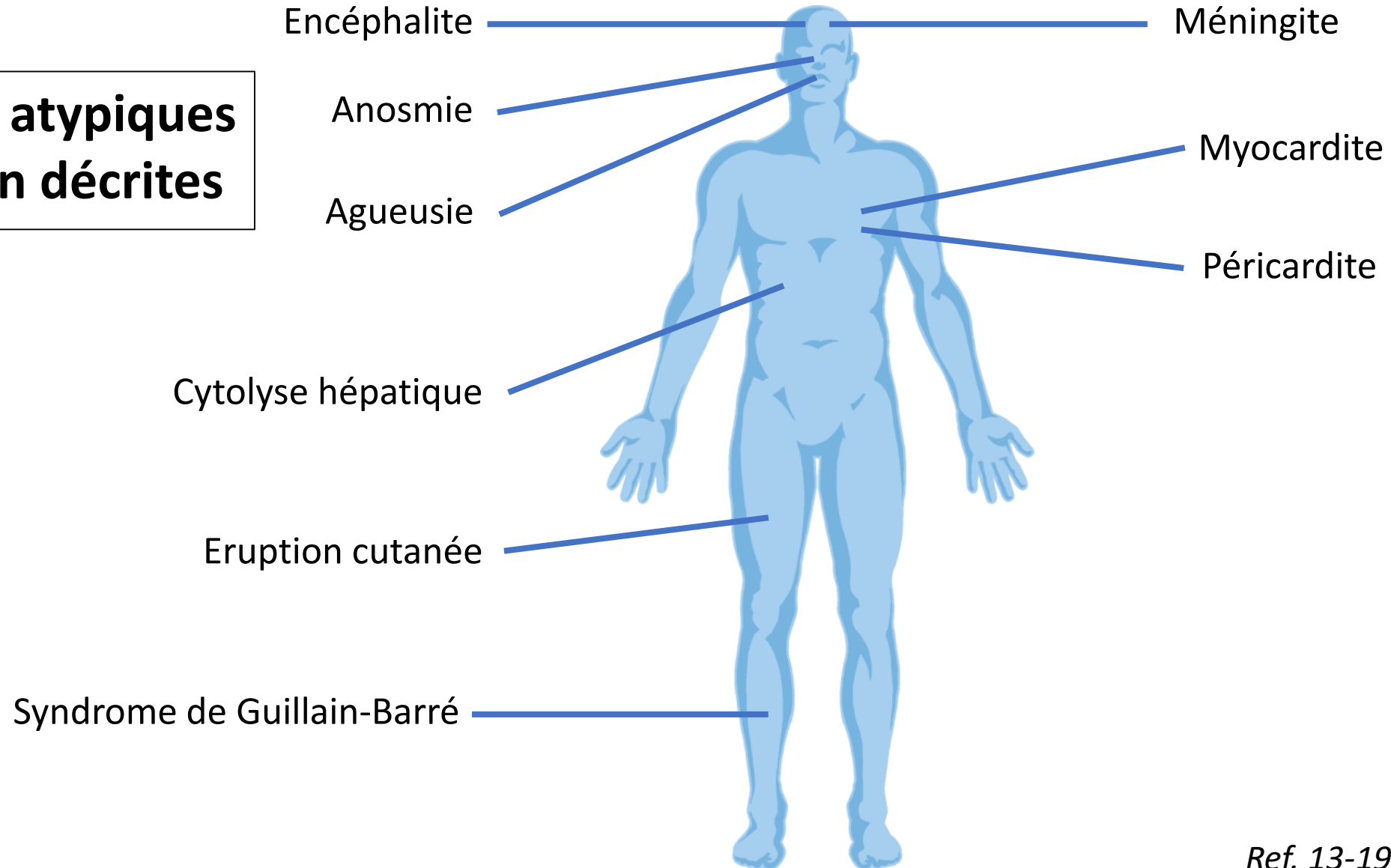
5. Présentation clinique

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

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

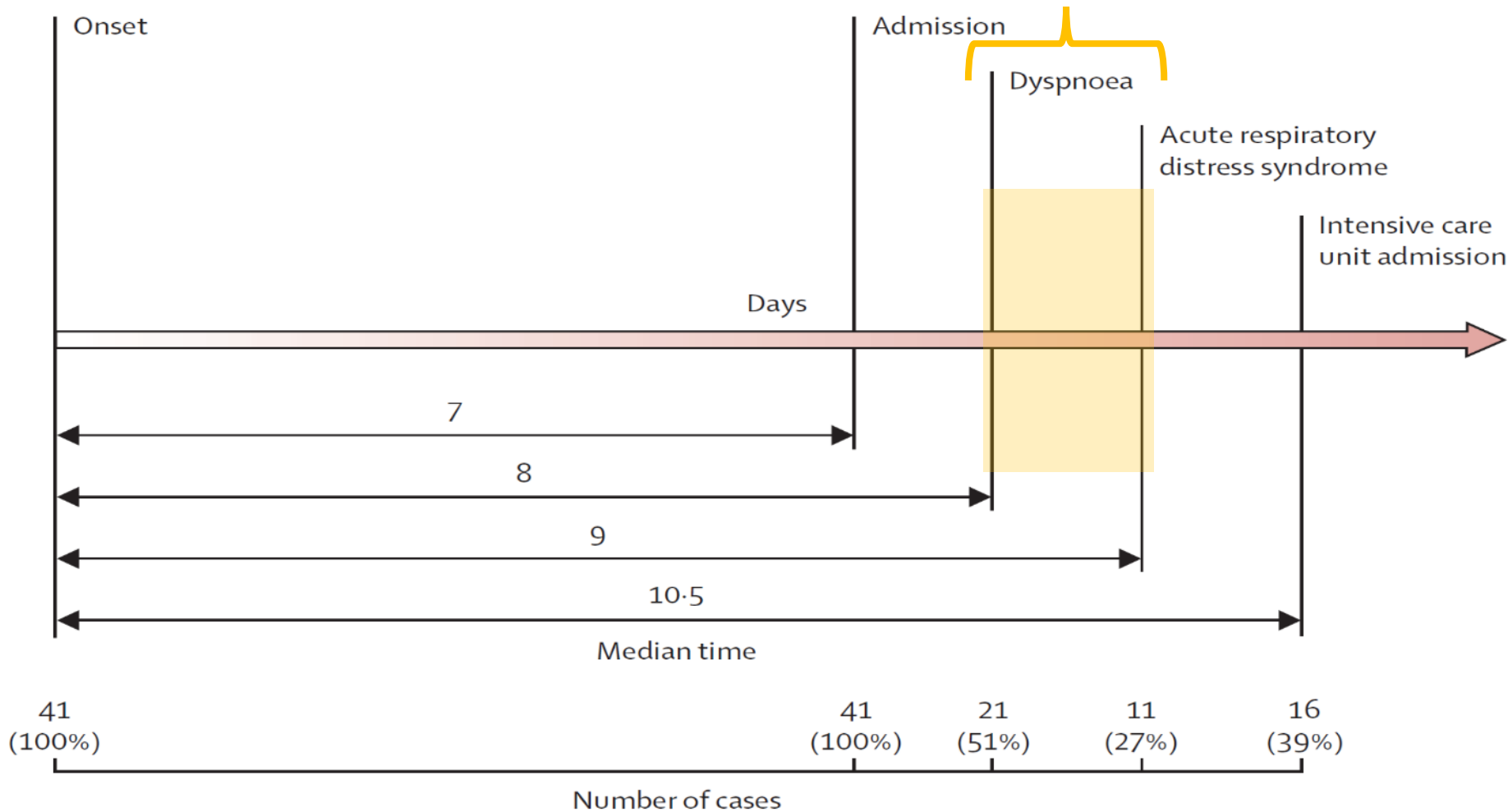
5. Présentation clinique

**Atteintes cliniques atypiques
ou initialement non décrites**

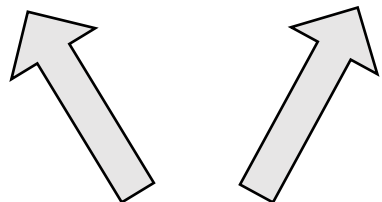
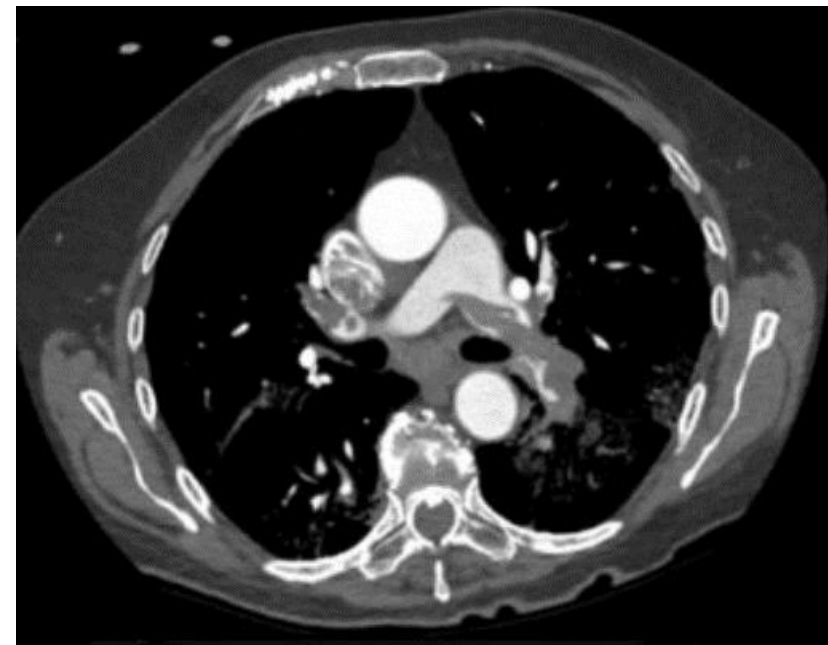
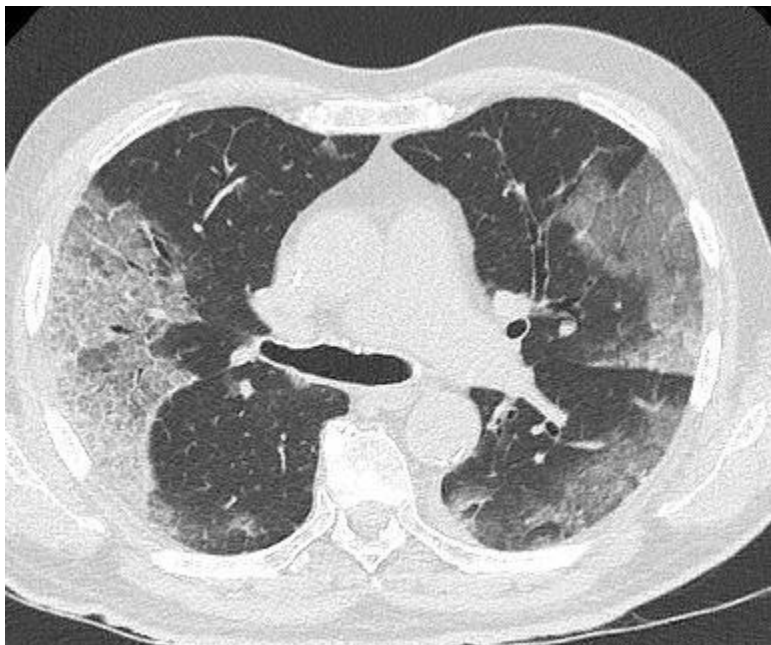


5. Présentation clinique, évolution

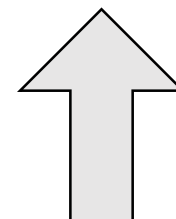
J8-J9 période d'aggravation clinique



6. Imagerie

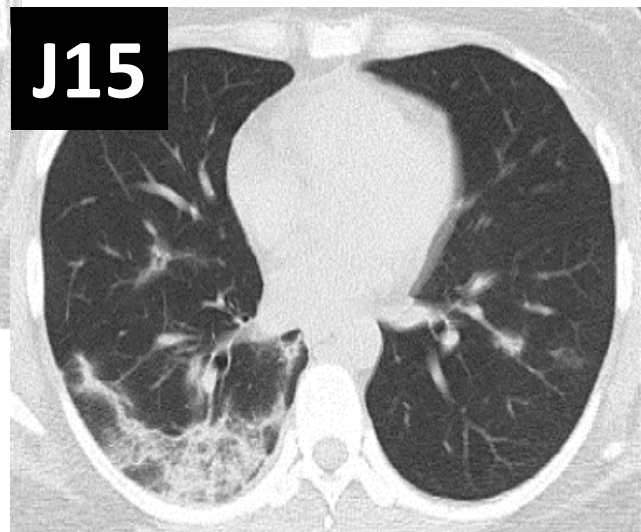
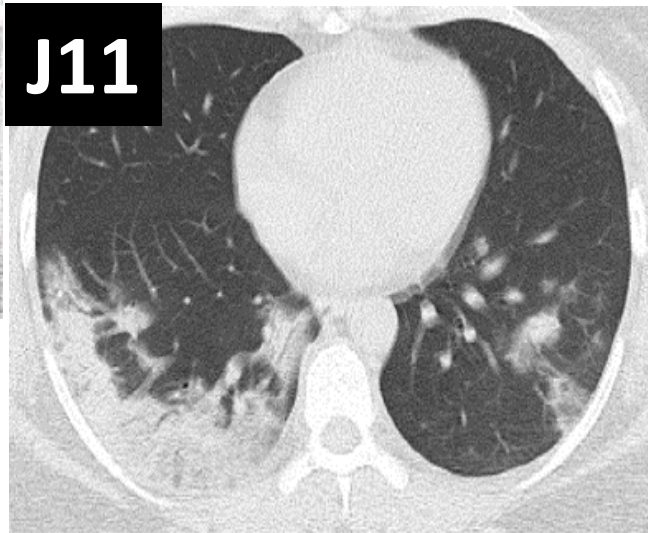
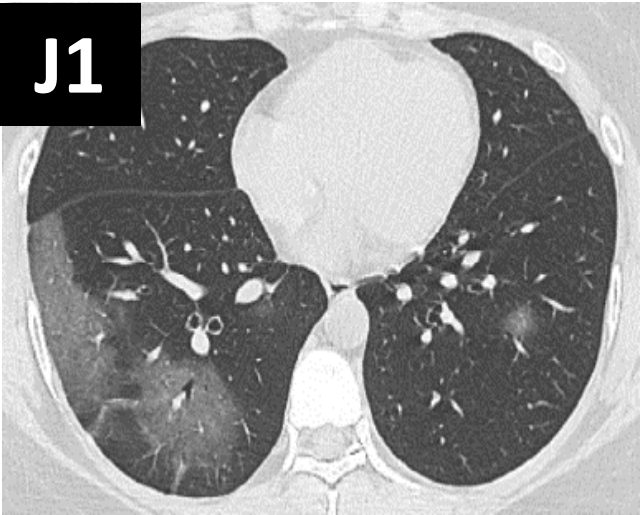


**Verre dépoli multifocal
à prédominance périphérique**



Serait à risque d'EP

6. Imagerie



Opacité en verre dépoli

Evolution temporelle

7. Comorbidités

Facteurs de risque de formes graves

Haut conseil de Santé Publique (31/03/20)

- **Age** > 70 ans
- **Antécédents cardiovasculaires**: HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque (NYHA III, IV)
- **Diabète** non équilibré ou présentant des complications
- **Pathologie chronique respiratoire** susceptible de décompenser lors d'une infection virale
- **Insuffisance rénale** chronique dialysée
- **Cancer évolutif** sous traitement
- Facteurs de risques présumés:
 - **Immunodépression** congénitale ou acquise
 - **Cirrhose** stade B (Child-Pugh)
 - **Obésité** (IMC > 30kg/m²)
 - **Antécédent de splénectomie** ou **syndrome drépanocytaire majeur** ou **syndrome thoracique aigu**
 - **Grossesse** au troisième trimestre

8. Prélèvements respiratoires

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

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

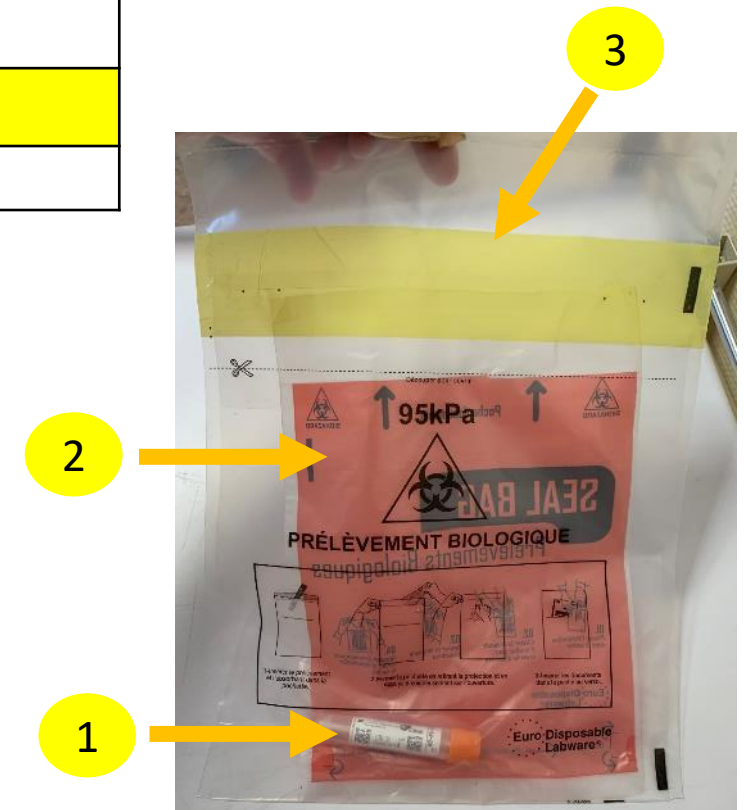
Température de transport : 4°C - Durée de stockage jusqu'à réalisation du test: Si ≤5 jours: 4 °C, si >5 jours: -70 °C

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

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

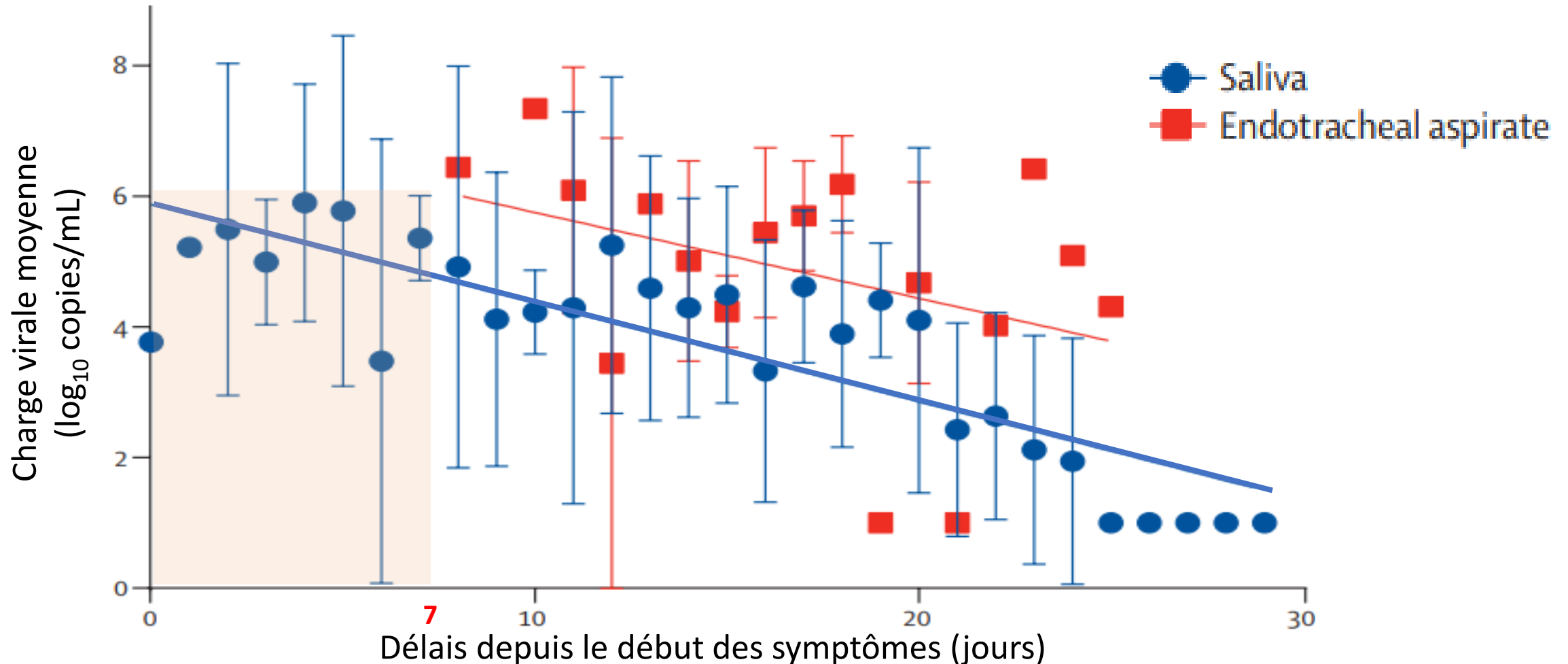
PCR SARS-CoV-2 négative, selon condition, peut nécessiter vérification

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



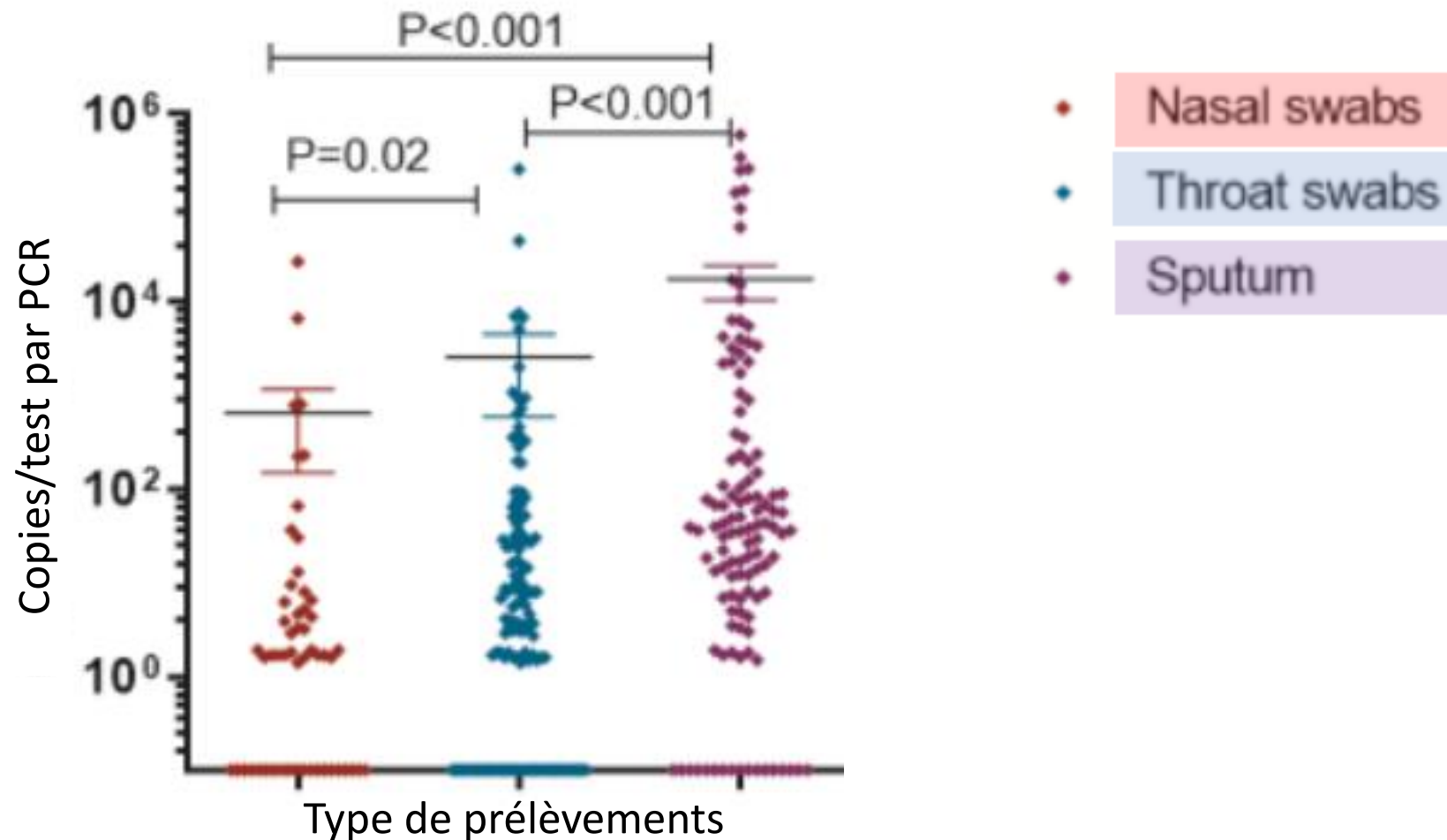
9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

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



9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

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



9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

Sensibilité RT-PCR voies respiratoires et sérologie (ELISA)

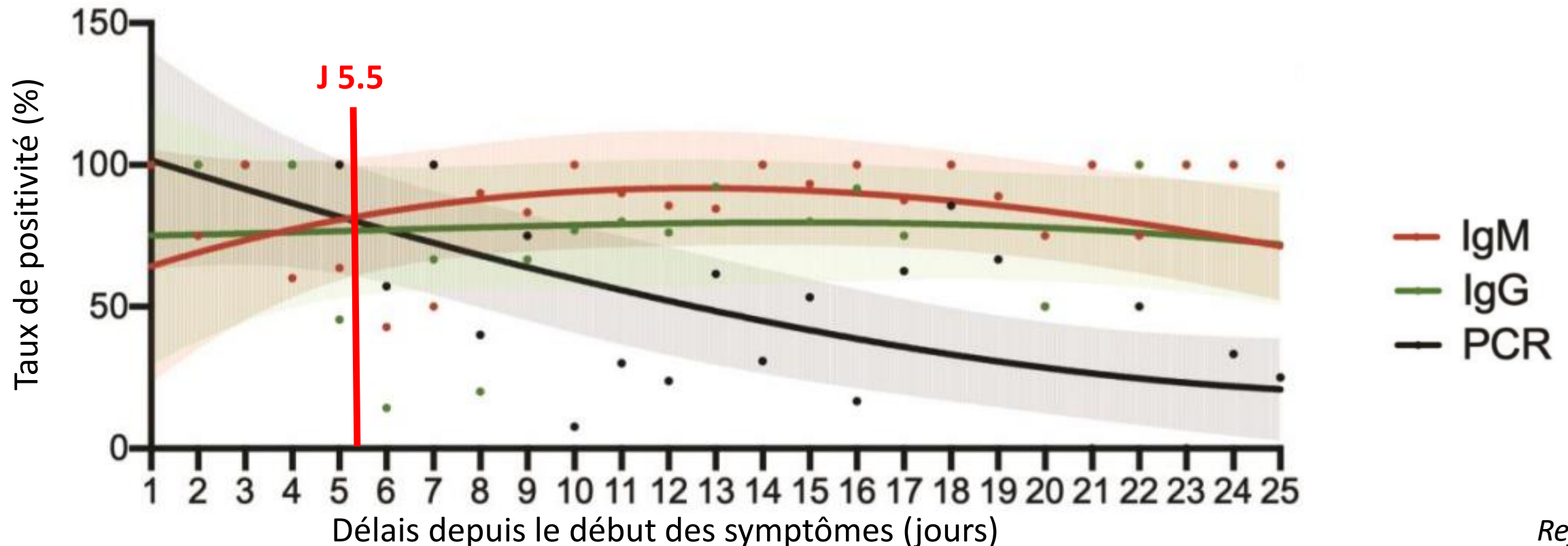
- 173 patients
- 535 échantillons de plasma
- Taux de séroconversion:
 - Ac totaux (Ab): 93.1%
 - IgM: 82.7%
 - IgG: 64.7%
- Combinaison RT-PCR et ELISA: amélioration diagnostic quelque soit le stade clinique

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

9. Examens biologiques, SARS-CoV-2

- **Cinétique de production d'IgG, IgA, IgM:**

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



10. Traitements médicamenteux COVID-19

- **Données issues d'essais cliniques: rares**
- **Remdesivir (RDV):** Traitement spécifique, approche compassionnelle
 - Antiviral large spectre, analogue nucléosidique
 - Activité *in vitro* : SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV
 - Activité *in vivo* : SARS-CoV et MERS-CoV
 - Données cliniques COVID-19: cohorte observationnelle, patients graves en réanimation, parmi patients ayant reçus RDV, observation d'une diminution des besoins en oxygène
- **Hydroxychloroquine :**
 - Traitement antipaludéen et immuno-modulateur
 - Activité *in vitro* : SARS-CoV-2
 - Données cliniques COVID-19: essais en cours dont Chine, France : études exploratoires observationnelles, résultats à confirmer

10. Traitements médicamenteux COVID-19

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

- Inhibiteur de protéase
- *Activité in vitro et in vivo*: SARS-CoV et MERS-CoV, pas de données sur SARS-CoV-2
- Données cliniques:
 - VIH-1: connues
 - MERS-CoV: essai en cours: Arabie Saoudite
 - SARS-CoV-2: essai chinois
 - 199 patients adultes, hospitalisés, formes graves,
 - PCR SARS-CoV-2 positive,
 - Deux bras : LPVr contre placebo, randomisé, ouvert, pendant 14 jours
 - **Effet non significatif** sur **amélioration clinique** et **mortalité** à J28

👉 Précisions: avis HCSP avec sociétés savantes & mission COREB, relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19, 23 mars 2020

10. Traitements COVID-19

- **Tocilizumab (TCZ), sarilumab:**

- Anticorps monoclonaux humanisé anti récepteur de IL6
- Essais cliniques en cours en France
- Données cliniques COVID-19: essai observationnel, 15 patients ayant reçus TCZ, dont 7 graves; amélioration de certains marqueurs biologiques, absence démontrée d'impact sur l'amélioration clinique

- **Plasma de convalescent:**

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

Références

1. Na Zhu *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. NEJM 2020 Jan
2. Van Doremalen N *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. NEJM 2020 Mar
3. Liu Y *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med 2020 Feb
4. WHO Situation report – 84; Coronavirus disease 2019 (COVID-19) April 13st 2020
5. Qun Li *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. NEJM 2020 Jan
6. Sanche S *et al.* High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 7;26(7)
7. Ruiyun Li *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science 16 Mar 2020:.. DOI: 10.1126/science.abb3221
8. Wu Z *et al.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020 Feb
9. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet 2020 Jan
10. Wang D *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Feb
11. Société française d'hygiène hospitalière; <https://www.sf2h.net/avis-sf2h-2019-ncov-publication-de-28-janvier-2020>
12. Guan WJ *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM. 2020 Feb
13. Bangash MN *et al.* COVID-19 and the liver: little cause for concern. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 20

Références

14. Lechien JR *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 Apr 6.
15. Hua A *et al.* Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020 Mar 30.
16. Sala S *et al.* Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020 Apr 8
17. Moriguchi T *et al.* A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 3.
18. Zhao H *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020 Apr
19. Joob B *et al.* COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Mar 22
20. Huang C *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Jan
21. Danzi GB *et al.* Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020 Mar 30.
22. Wang Y *et al.* Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology.* 2020 Mar
23. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 prise en charge des personnes à risque de formes graves 2020 Mar 31
24. Société française de Microbiologie, mise à jour 06/04/20 https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf
25. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referance/materiel-biologique/comment-expedier-ses-echantillons>
26. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>
27. To KK *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23.

Références

28. Yu F *et al.* Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis. 2020 Mar 28.
29. Zhao J *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Mar 28
30. Guo L *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Clin Infect Dis. 2020 Mar
31. Maria L. Agostini ML *et al.* Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio 2018 Mar
32. Sheahan TP *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020 Jan
33. Grein J *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10
34. Wang M *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus in vitro. Cell Res 2020 Mar
35. Gautret *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020 Mar
36. Chu CM *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax Mar 2004
37. Arabi YM *et al.* Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials Jan 2018
38. Cao B *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar
39. Luo P *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol. 2020 Apr 6
40. Yeh K *et al.* Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. J Antimicrob Chemother. 2005 Nov
41. Shen C *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020 Mar