

## Proposition d'aide à la prise en charge des patients COVID +

28-09-2020

### I/ Remarques initiales

Evolution bi-phasique : une semaine de signes « mineurs » avec un « virage » clinique entre **J7 et J10** vers l'aggravation ou la guérison.

L'aggravation entre J7 et J10 est souvent rapide : majoration en quelques heures des besoins en oxygène, hypoxie profonde sans polypnée...

Il n'y a quasiment jamais de formes graves d'emblée sans phase prodromique et quasiment jamais de forme grave après J14 sans aggravation à J7-J10.

Les **embolies pulmonaires et les myocardites** sont décrites comme des complications fréquentes.

Des co-infections sont possibles : grippe (Tamiflu), infection à mycoplasme (macrolides)...

### II/ Éléments à recueillir à l'admission

- Évaluer d'emblée l'autonomie et l'**admissibilité en réanimation** (réflexion pluri-disciplinaire si besoin)

- **J0 des symptômes**

- **Comorbidités** (= facteurs de risque de forme grave, cf infra)

- Coordonnées de la **personne de confiance**

- Mode de vie : entourage à domicile, notamment présence de **personnes fragiles**, qui pourrait compromettre le retour à domicile pendant la période de contagiosité

- **Notion de contagage** avec personne COVID +, participation à un rassemblement >10 personnes, voyage récent...

- Profession (soignant, contact avec personnes fragiles, ou à fort potentiel de circulation virale...)

### FDR de forme grave

- Age > 65 ans
- HTA compliquée (d'événement cardio-vasculaire)
- Maladie cardio-vasculaire chronique
- Diabète non équilibré ou avec complications
- Pathologie respiratoire chronique (sauf asthme équilibré)
- Insuffisance rénale chronique dialysée
- Obésité stade I < II < III
- Cancer évolutif sous traitement (sauf immunothérapie)
- Immunodépression congénitale ou acquise (VIH + CD4 < 200/mm<sup>3</sup> par exemple)

### Signes d'alerte en hospitalisation

- Pesanteur ou oppression thoracique,

- Température > 40°C,

- SpO2 < 90% en AA ou besoin en O2 > 3 L/min pour sat > 95 % ou augmentation rapide des

besoins en oxygène,

- FR > 24/min,
- PAS < 100 mmHg,
- troubles de la vigilance,
- lactates artériels > 2 mmol/l,
- atteinte parenchymateuse pulmonaire > 50 % au TDM thoracique,
- critères biologiques de gravité : LDH > 500 UI/L, D-dimères > 1000 ng/mL

### Critères d'hospitalisation

- FR > 24 / min,
- SpO2 < 95% en AA,
- Pression artérielle systolique < 100 mmHg,
- troubles de la vigilance,
- altération brutale de l'état général

### Critères d'appel de la réanimation

- Besoin en O2 > 5L/min pour SpO2 > 92%,
- FR > 30 / min,
- Troubles de la vigilance,
- PAS < 90 mmHg malgré remplissage,
- Lactates > 2 mmol/l,
- Bradycardie, troubles du rythme cardiaque non connus...

## III/ Examens para-cliniques

### Bilan d'entrée

NFS, plaquettes, urée, créatinine, ionogramme sanguin, BH, CRP, **troponine et BNP** (myocardite)

PCT : si doute sur surinfection bactérienne

Albuminémie

Fibrinogène (risque TE élevé si > 8 g/L)

Lactates artériels

D-dimères et LDH (critères biologiques de gravité)

Gaz du sang : Si pneumopathie bilatérale. Contrôle si désaturation, signes de lutte, signes d'hypercapnie (agitation, sueurs, somnolence, hypopnée)

ECG systématique.

## Imagerie thoracique

- **Radiographie thoracique** : seulement pour rechercher un diagnostic différentiel, notamment en réanimation (pneumothorax...) car mauvaise sensibilité et spécificité dans le diagnostic de pneumopathie à SARS-CoV-2.

- **TDM thoracique sans injection** : ne pas réaliser dans les 3 premiers jours du début des symptômes (sensibilité prise en défaut). Préciser le contexte de COVID sur la demande (parcours patient dédié et scanner spécifique high dose).

- **TDM thoracique injectée** : à réaliser devant toute aggravation brutale ou rapidement progressive des symptômes à la recherche notamment d'une EP (incidence élevée des complications thrombo-emboliques).

## IV/ Thérapeutiques

### 1/ Oxygénothérapie

- Objectif de saturation entre :

- 92% et 96% en l'absence de pathologie respiratoire chronique,
- 88% et 92% en cas de pathologie respiratoire chronique (notamment BPCO)

Surveillance rapprochée :

- Mise en place de l'oxygène + réévaluation à 30 minutes
- si objectif de saturation atteint ET FR < 30 / min ET O<sub>2</sub> < 6 L/min : surveillance toutes les 2 heures pendant 8 heures puis toutes les 4 heures pendant 24 heures
- Sinon : appel du réanimateur

### 2/ Kinésithérapie respiratoire

avec pression expiratoire positive + **asseoir** le patient pour améliorer sa fonction respiratoire.

### 3/ Anticoagulation préventive

Risque important d'événement thrombo-embolique, ce d'autant que l'infection à SARS-COV2 est sévère.

**Recherche de FDR de MTEV (maladie thrombo-embolique veineuse) surajoutés :**

- Cancer actif,
- Antécédent personnel récent (< 2 ans) de MTEV,
- Âge > 70 ans,
- Alitement prolongé,
- Post-partum,
- Contraception orale combinée.

**Prophylaxie anti-thrombotique systématique** pour tous les patients COVID +, quelques soient leurs comorbidités et au minimum pendant toute la durée de leur hospitalisation.

En dehors de la prévention de la MTEV, tous les patients recevant un traitement anticoagulant pour une autre indication, doivent continuer à recevoir ce type de traitement. Un changement de molécule est à envisager en cas d'interaction médicamenteuse.

En fonction des FDR de MTEV et de la gravité de la pneumopathie, il est proposé la stratégie suivante :

- **Hospitalisation en médecine :**
  - o IMC < 30 : LOVENOX 0.4 mL/j SC

- IMC  $\geq$  30 + poids < 120 kg : LOVENOX 0.4 mL x 2/j SC
- IMC  $\geq$  30 + poids > 120 kg : LOVENOX 0.6 mL x 2/j SC
- Si clairance < 30mL/min :
  - Calciparine 5 000 UI x 2 /j si IMC < 30
  - Calciparine 10 000 UI x 2 si IMC  $\geq$  30
- **Hospitalisation en réanimation :**
  - OHD ou ventilation artificielle :
    - Poids < 120 kg : LOVENOX 0.4 mL x 2/j SC
    - Poids > 120 kg : LOVENOX 0.6 mL x 2/j SC
    - IMC > 30 + FDR de MTEV : HBPM ou HNF à dose curative
    - Si clairance < 30 mL/min : HNF dose curative
  - ECMO : HNF à dose curative.
- **Fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3000 ng/mL :** discuter selon risque hémorragique HBPM / HNF à dose curative

De plus, du fait d'un risque majoré d'événement TE même à distance de l'hospitalisation, il est proposé de **poursuivre l'anti-coagulation préventive après la sortie (pendant 7 jours)** selon les FDR, le poids et des marqueurs inflammatoires :

- IMC < 30 sans FDR de MTEV : arrêt de la prophylaxie
- IMC  $\geq$  30 ou FDR majeur de TE (cancer, antécédent d'évènement TE provoqué) : poursuite de la prophylaxie à la dose de
  - LOVENOX 0.4ml/j si IMC < 30
  - LOVENOX 0.6ml/j si IMC  $\geq$  30

#### 4/ Antibiothérapie

- Pas d'antibiothérapie systématique à la phase initiale car très peu de surinfection bactérienne à ce stade.
- Si l'ensemble des symptômes cliniques et scanographiques s'intègre dans le tableau de Covid-19, il n'y a pas d'indication à instaurer ou à poursuivre une antibiothérapie.
- En cours d'hospitalisation, la persistance de la fièvre après plusieurs jours d'évolution n'est pas synonyme de surinfection bactérienne.
- L'aggravation des signes cliniques (dégradation respiratoire, altération de l'état général, reprise de la fièvre) vers le 7<sup>ème</sup>-10<sup>ème</sup> jour d'évolution est le plus souvent attribuée à l'hyper-réaction inflammatoire.
- Une antibiothérapie peut se discuter si des signes cliniques de surinfection apparaissent (reprise de la fièvre associée à une toux grasse, des expectorations purulentes...) **après** réalisation d'un bilan microbiologique (ECBC, antigénuries légionnelle et pneumocoque, PCR multiplex sur écouvillon naso-pharyngé, hémocultures, prélèvements respiratoires profonds pour les patients hospitalisés en réanimation) et d'un nouveau scanner thoracique.
- **AUGMENTIN ou PYOSTACINE ou C3G en 1ère intention** (posologies à adapter au poids et à la fonction rénale)

En réanimation, une antibiothérapie se discute si :

- Présence d'une symptomatologie clinique et radiologique évoquant une co-infection bactérienne (expectorations ou aspirations trachéales purulentes, foyer radiologique/scanographique ...)
- Détresse respiratoire aiguë nécessitant la ventilation mécanique invasive,

- Critères de choc septique

→ ATB « communautaire » : **C3G + ROVAMYCINE ou AUGMENTIN + ROVAMYCINE.**

→ ATB pour infection associée aux soins (> 5 jours d'hospitalisation) : **CEFTAZIDIME, CEFEPIME, PIPERACILLINE/TAZOBACTAM ou CARBAPENEME +/- aminoside.**

- Durée maximale de prescription 5 à 7 jours.

## 5/ Traitements spécifiques

Le HCSP recommande en priorité la mise en place d'un traitement symptomatique dit de support « standard of care » dans tous les cas de figure (prise en charge ambulatoire, hospitalisation en médecine ou en réanimation).

L'usage de molécules spécifiques doit être réalisé en priorité dans le cadre d'essais thérapeutiques.

En dehors de la participation à des essais cliniques, toute prescription doit être réalisée :

- après évaluation du rapport bénéfice/risque,
- à l'appréciation du prescripteur, sur décision collégiale,
- après information éclairée du patient et de son entourage (prescription hors AMM).

**L'absence de iatrogénie doit être la priorité.**

Chez les personnes âgées, très comorbides, notamment lorsqu'une **limitation des soins** est envisagée, le risque de iatrogénie semble supérieur au bénéfice d'un traitement spécifique.

**L'abstention thérapeutique** semble le choix optimal dans ce cadre.

Les traitements suivants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le traitement d'une infection à SARS-CoV2 et ne se donc pas recommandés :

- HYDROXYCHLOROQUINE
- AZITHROMYCINE
- LOPINAVIR/RITONAVIR
- DARUNAVIR/RITONAVIR

### a) REMDESIVIR

Seule molécule antivirale ayant démontré une efficacité dans une étude randomisée. Le niveau de preuve et le bénéfice restent faibles.

Disponible via une **ATU de cohorte**, après discussion collégiale et information du patient et de sa personne de confiance.

À proposer dans les cas suivants :

- Patient sans perte d'autonomie majeure,
- Pneumopathie COVID oxygéno-requérante < J10,
- PCR COVID +,
- Besoin en O<sub>2</sub> ≥ 3 L/min,
- O<sub>2</sub> ≥ 1 L/min + nombreux FDR d'évolution vers une forme grave.

A discuter au cas par cas chez les patients hospitalisés d'emblée en réanimation (sous OHD ou ventilation artificielle).

### **Contre-indication:**

- Clairance de la créatinine (MDRD) < 30 ml/min,
- Cytolyse > 5N,
- Poids < 40 kg.

### **Modalités de prescriptions :**

- 200 mg IV J1,
- 100 mg IV de J2 à J5 puis arrêt,
- si intubation entre J2 et J5 poursuite du REMDESIVIR 100 mg/j jusqu'à J10.

### **b) Corticothérapie**

Réduction de mortalité démontrée chez les patients hospitalisés avec une forme sévère de pneumopathie à SARS-Cov2.

A proposer dans les cas suivants :

- Pneumopathie liée au COVID **et**
- Besoin en O<sub>2</sub> ≥ 3 L/min et augmentation rapide des besoins **et**
- Syndrome inflammatoire biologique avec CRP ≥ 40 mg/L **et**
- Absence de diagnostic différentiel sur TDM récent (≤ 48h).

Le schéma proposé est :

- **0.8 à 1 mg/kg d'équivalent Prednisone** (selon sévérité et comorbidités notamment diabète),
- Si amélioration rapide à J5 diminution de moitié de la posologie,
- Si absence d'amélioration significative (changement de statut OMS) : poursuite à la même posologie,
- **Durée maximum : 10 jours** ou jusqu'à la sortie si avant J10.

Exemple : **DEXAMETHASONE** 6 mg / jour pendant 10 jours (équivalent 40 mg de PREDNISONE), schéma utilisé dans l'étude RECOVERY.

### **c) ANAKINRA (protocole ANACONDA)**

Le GHH a été retenu pour participer au protocole ANACONDA. Pour toute inclusion dans ce protocole, merci de contacter un des médecins investigateurs : Dr COUSSE Stéphanie, Dr GOUBERT Laure ou Dr LANGLOIS Vincent.

Objectif principal : évaluer l'efficacité de « ANAKINRA + soins standards optimisés » versus « soins standards optimisés » seuls.

Critère de jugement principal à J14 : patient vivant sans ventilation mécanique ni ECMO.

#### Critères d'inclusion :

- Age > 18 ans,
- Couverture par assurance maladie,
- Consentement signé,
- Patient hospitalisé,
- Patient atteint de Covid-19 défini par :
  - une PCR Covid-19 positive,
  - ou images typiques de Covid-19 au TDM : verre dépoli à prédominance sous pleurale, sans adénopathie, ni nodule ou excavation pulmonaire. Élimination des diagnostics différentiels.
- Patients avec symptômes respiratoires nécessitant une oxygénothérapie :
  - O<sub>2</sub> ≥ 4 L/min pour sat ≥ 92 % et FR ≥ 24 / min,
  - OU O<sub>2</sub> ≥ 1 L/min et augmentation des besoins en oxygène ≥ 2 L /min pour sat > 92 %,
- Composante inflammatoire : CRP ≥ 50 mg/l,
- Symptômes de Covid-19 n'excédant pas 20 jours,
- ATB probabiliste selon les pratiques locales.

#### Critères de NON-inclusion :

- Défaillance respiratoire liée à une cause autre que le Covid-19,

- Patient sous ventilation mécanique à l'inclusion ou nécessitant O<sub>2</sub> > 11 L/min pour sat > 92 %,
- Contre-indication aux antagonistes des récepteurs d'IL1 :
  - > Hypersensibilité connue à l'ANAKINRA ou à un excipient,
  - > Nombre absolu de PNN < 1500 /mm<sup>3</sup>,
  - > Cirrhose hépatique de score Child C,
  - > Vaccin vivant atténué dans les 8 dernières semaines.
- Infection connue par le VIH, VHB, VHC, tuberculose,
- Femme enceinte ou allaitante,
- Patient sous mesure de protection juridique,
- Patient inclus dans une autre étude interventionnelle thérapeutique,
- Patient ayant reçu un traitement par anti-ILR6, anti-IL1R/IL1 ou anti-TNF alpha dans les 21 jours précédant l'inclusion,
- Absence de couverture par l'assurance maladie,
- Existence d'au moins une comorbidité engageant le pronostic à court terme ou toute autre condition qui selon l'avis de l'investigateur rend le patient non compatible avec une inclusion dans un essai.

#### Schéma proposé → ANAKINRA :

Dose de charge à J0: 100 mg IV toutes les 6 heures pendant 3 jours,

Dose d'entretien à partir de J3 : 100 mg IV toutes les 12 heures pendant 7 jours.

#### Soins standards optimisés :

Interdit: autre biothérapie, vaccins vivants atténués

Autorisé : hydratation, anticoagulation, oxygénation, nutrition, prévention complication décubitus, ATB

Déconseillé : Hydroxychloroquine, antiviraux

Zone grise : Corticoïdes : schéma standardisé préconisé pendant 14 jours

J0-J4 : Solumédrol 60 mg / jour IV

J5-J9 : Solumédrol 30 mg / jour IV

J10-J13 : Solumédrol 15 mg / jour IV ou 20 mg Prednisone puis Stop

#### **V/ Sortie du patient**

- La contagiosité est maximale de J -2 à J +7 du début des symptômes. Le masque chirurgical confère une protection suffisante en dehors d'un soin à risque d'aérosolisation.

- Les précautions spécifiques COVID doivent être maintenues :

##### 1/ Pour les formes non graves (hors réanimation) et chez des patients non immunodéprimés :

- Pendant **8 jours**, à compter du J0 des symptômes ou à défaut à compter de la PCR,
- À prolonger tant que O<sub>2</sub> ≥ 2 L/min et fièvre > 37,8°C
- Puis précautions standard + masque chirurgical pendant **7 jours** supplémentaires.

##### 2/ Pour les formes graves et chez les patients immunodéprimés :

- Isolement spécifique pendant au moins **10 jours** à partir du début des symptômes ou à défaut à compter de la PCR,
- À prolonger tant que O<sub>2</sub> ≥ 2 L/min et fièvre > 37,8°C
- Puis précautions standard + masque chirurgical pendant **14 jours**.

Aucune PCR COVID de contrôle n'est recommandée.

#### **- Transfert en SSR :**

Privilégier un secteur COVID de J10 à J24 chez les patients déments / déambulants.

Pour les autres patients, de J10 à J24, un transfert en SSR classique peut être réalisé sous réserve,

d'une chambre seule et du respect des gestes barrières par le patient (masque chirurgical à chaque sortie de chambre). A partir de J24, retour possible  
Cf protocole ENNOV sur les levées d'isolement.

*Sources :*

*Avis du HCSP, relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19 du 18 mai 2020,*

*Avis du HCSP, relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 du 23 juillet 2020,*

*Livret thérapeutique sur la prise en charge des patients COVID-19 au CHU de ROUEN, version septembre 2020.*