

Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2

Version 2 du 10/03/2020

SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF

mise en œuvre avec la mission COREB nationale

Membres du groupe d'experts :

SRLF : Michael Darmon,¹ Lila Bouadma,² Elise Morawiec³, Eric Maury⁴

SFAR : Jean-Michel Constantin,⁵ Philippe Montravers⁶

Hygiénistes : Jean-Ralph Zahar,⁷ Jean-Christophe Lucet⁸

SPILF : Benoit Guery,⁹ Simon Bessis,⁹ Nadia Saidani¹⁰

GFRUP : Sylvain Renolleau¹¹

SFMU : Thibault Desmettre,¹² Florence Dumas¹³

- 1- APHP, Service de Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Saint-Louis, Paris, France ; Université de Paris, Faculté de Médecine Paris-Diderot
- 2- APHP, Réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat, Paris, France ; Université de Paris, Faculté de Médecine Paris-Diderot
- 3- AP-HP, Groupe Hospitalier Universitaire APHP-Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine Intensive – Réanimation (Département R3S), F-75013 Paris, France
- 4- APHP, Service de Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France ;
- 5- Sorbonne Université, GRC 29, AP-HP, DMU DREAM, Département d'Anesthésie et Réanimation, GH Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France.
- 6- Université de Paris, INSERM U1152 ; AHP Nord ; DMU PARABOL ; Département d'Anesthésie-Réanimation ; CHU Bichat Claude Bernard 75018 Paris France
- 7- APHP, Prévention du Risque Infectieux, Hôpital Avicenne, Bobigny, France ; Université Paris Nord- Unité INSERM IAME 1137
- 8- APHP, Unité d'hygiène, Hôpital Bichat, Paris, France ; Université de Paris, Faculté de Médecine Paris-Diderot
- 9- University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
- 10- APHP, Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France ; Université Paris-Saclay
- 11- Centre Hospitalier de Cornouaille, Médecine Interne, Hématologie et Infectiologie, Quimper, France
- 12- APHP, Service de Réanimation et unité de surveillance continue Pédiatrique, Necker, France
- 13- Pole Urgences/SAMU/réanimation médicale, CHRU de Besançon, UMR 6249 Université de Bourgogne Franche Comté
- 14- APHP, Service d'Accueil des urgences, Hôpital Cochin, France

Texte approuvé par le CA de la SRLF et de la SFAR le 9 Mars 2020.

Dernière mise à jour le 10 Mars 2020

Modifications depuis la V1 :

- Modalités d'obtention du Remdesivir adaptées à la procédure officielle
- Dose de Chloroquine et Hydroxy chloroquine corrigées

Auteur correspondant :

Michael Darmon

Médecine Intensive et Réanimation

Hôpital Saint-Louis

Assistance publique des hôpitaux de Paris

Tel : 33 1 42 49 94 22

michael.darmon@aphp.fr

Introduction

Depuis le 31 Décembre 2019, date de l'identification des premiers clusters en Chine, une nouvelle zoonose se propage pour devenir progressivement pandémique [1].

Cette dernière implique un nouveau coronavirus (SARS-CoV2) dont le réservoir animal semble être une chauve-souris [2].

Ce nouveau virus est associé à une mortalité de 2% (<https://www.ecdc.europa.eu/en>) probablement surestimée compte-tenu des incertitudes concernant le dénominateur [3]. Au sein des patients identifiés, 15% des cas confirmés développeront des formes sévères et la mortalité en réanimation de 60-70% [4, 5]. Le RO (Indice de reproduction) semble être de 2.7 (95% CI, 2.5 to 2.9) [3, 6].

Il est à noter que les formes pédiatriques sont rares et que la mortalité touche préférentiellement les patients âgés [4, 5, 7].

En date du 05/03/2020, alors que la transmission semble se tarir en Chine, épicerie de l'épidémie initiale, cependant les cas se multiplient dans le monde. De multiples clusters de transmission ont été identifiés en France avec 1209 cas confirmés et 19 morts (<https://www.ecdc.europa.eu/en>).

Ces recommandations ont pour objet de fournir aux cliniciens les éléments essentiels de la prise en charge des patients suspects ou ayant une infection confirmée d'infection à SARS-CoV2.

Compte-tenu de la cinétique actuelle de l'épidémie, les données fournies dans ces recommandations sont susceptibles d'évoluer et les principales sources d'informations seront rappelées tout au long du texte.

Recommandations :

- 1- *Compte-tenu de l'expansion de SARS-CoV2 au sein de la communauté en France, en Italie, et plus généralement en Europe, il convient durant la phase épidémique de recommander le port du masque chirurgical lors de tout contact à moins d'un mètre d'un patient ou de l'un de ses proches.*
- 2- *Lors de l'évaluation initiale de tout nouveau patient avec détresse respiratoire il convient de porter un masque chirurgical sauf en cas de cluster de transmission dans la région, auquel cas il est recommandé de porter un masque FFP2*
- 3- *Il convient de rappeler à l'ensemble du personnel l'importance des mesures d'hygiène universelles et notamment de la friction hydro-alcoolique.*

Tableau Clinique

L'incubation est de 5 jours (IC95% 4-7) avec des extrêmes allant jusqu'à 13 jours [8]. Si des signes précoces de type syndromes pseudo-grippaux ont été rapportés [9], les données récentes suggèrent un taux limité de signes ORL et jusqu'à 60% de patients apyrétiques lors de la prise en charge initiale [7]. Peu d'enfants sont touchés, les formes graves touchent principalement les patients âgés et avec comorbidités [4, 5, 7].

La circulation de SARS-CoV2 dans la communauté, la fréquence des formes peu symptomatiques, incite à une prudence pragmatique dès ce jour.

Recommandation :

- 4- Tout soignant présentant un syndrome viral même peu symptomatique doit porter un masque chirurgical.*

- 5- En présence d'un syndrome viral même peu symptomatique chez un soignant, l'hypothèse SARS-CoV2 doit être envisagée. Cette dernière doit être recherchée dans les régions où des clusters épidémiques ont été identifiés.*

Définition des cas

La définition des cas possibles, et confirmés est régulièrement mise à jour en fonction de l'évolution de l'épidémie. (<https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/definition-de-cas-28-02-20>)

La définition en date du 03/03/2020 distingue :

Les cas possibles :

a) Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre,

ET

Ayant voyagé ou séjourné dans une zone d'exposition à risque dans les 14 jours précédant la date de début des signes cliniques :

- La liste des zones d'exposition à risque, définies comme les pays pour lesquels une transmission communautaire diffuse du SARS-CoV-2 est décrite, est disponible sur le site internet de Santé publique France (<https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et->

infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/zones-d-exposition-a-risque-covid-19-27-02-20) ;

- Au cas par cas et après consultation de Santé publique France, une exposition avérée ou potentielle à un évènement de type cluster (chaîne de transmission de taille importante), documenté hors de ces zones d'exposition à risque, pourra aussi être considérée.

b) Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë dans les 14 jours suivant l'une des expositions suivantes :

- Contact étroit d'un cas confirmé de COVID-19 ;

- Personne co-exposée, définie comme ayant été soumise aux mêmes risques d'exposition (c'est-à-dire un voyage ou séjour dans une zone d'exposition à risque) qu'un cas confirmé.

c) **Toute personne, même sans notion de voyage/séjour dans une zone d'exposition à risque ou de contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19, présentant :**

- Une pneumonie pour laquelle une autre étiologie a été préalablement exclue sur la base de critères cliniques, radiologiques et/ou virologiques et dont l'état clinique nécessite une hospitalisation, OU

- Des signes de détresse respiratoire aiguë pouvant aller jusqu'au SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë) dans un contexte possiblement viral et sans autre étiologie évidente d'emblée.

Est considéré comme contact étroit est une personne qui, à partir de 24h précédant l'apparition des symptômes d'un cas confirmé, a partagé le même lieu de vie (par exemple : famille, même chambre) ou a eu un contact direct avec lui, en face à face, à moins d'1 mètre du cas et/ou pendant plus de 15 minutes, lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas dans un moyen de transport de manière prolongée ; personne prodiguant des soins à un cas confirmé ou personnel de laboratoire manipulant des prélèvements biologiques d'un cas confirmé, en l'absence de moyens de protection adéquats.

Les cas confirmés

Toute personne, symptomatique ou non, avec un prélèvement confirmant l'infection par le SARS-CoV-2.

Recommandation :

6- En cohérence avec les recommandations nationales, il convient dès le classement en cas possible, de signaler par téléphone ce dernier

1/ au point focal régional de l'Agence Régionale de Santé (ARS) ;

2/ au directeur de l'établissement hospitalier

3/ au laboratoire de microbiologie

4/ à l'équipe opérationnelle d'hygiène

5/ aux référents en infectiologie.

7- Il est recommandé, dès la classification comme cas possible, de garder trace de l'identité des soignants et des proches en contacts avec le patient.

8- Une fiche d'information doit être donnée à toute personne contact d'un cas confirmé, qu'elle soit proche ou professionnel de santé afin de faciliter le suivi de ces derniers

9- Proche : <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/questionnaire-contact-non-hospitalier-21-02-20>

10- Personnel hospitalier : <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/questionnaire-contact-hospitalier-21-02-20>

Les mesures 6 à 10 sont susceptibles d'évoluer avec l'extension de l'épidémie en France.

Filière de soins

Les spécificités de prise en charge, la nécessité d'isoler les patients en précautions contact et air renforcées, ainsi que l'absence de préparation des équipes à la prise en charge de ces patients impose d'anticiper autant que possible la prise en charge de ces patients.

Recommandation :

11- Il convient d'anticiper dès à présent les circuits patients potentiels, les besoins, et de former les équipes aux spécificités de prise en charge de ces patients.

12- Ceci implique en particulier :

a- Une formation et un entraînement du personnel pour les procédures d'habillage et déshabillage est nécessaire pour éviter les erreurs et la contamination.

b- Une formation et un entraînement aux précautions supplémentaires ainsi qu'aux précautions supplémentaires proposées lors de la réalisation de divers gestes de réanimation, visant à réduire la production de gouttelettes et aérosols et/ou de limiter le risque de transmission qui en découle

c- La réalisation d'une estimation de patients à prendre en charge, doit avoir prévu un plan progressif de recrutement de lits de réanimation incluant les lits immédiatement mobilisables (prise oxygène, air, scopes, ventilateurs), ainsi que les

lits potentiellement mobilisables (après redéploiement des locaux, du matériel et du personnel) compte tenu des déprogrammations. A ce titre, il est recommandé d'anticiper l'utilisation des unités de surveillance continue (USC), les unités de soins intensifs (USI) et les unités de surveillance post-interventionnelle et d'envisager de les armer en personnel et matériel.

d- Le recensement au sein de l'établissement du personnel compétent en réanimation doit être fait en prévision du redéploiement des moyens humains selon les besoins et les normes légales.

13- Au sein des spécificités à identifier unité par unité, il convient d'identifier les chambres à même d'isoler les patients, de se renseigner sur la possibilité d'obtenir une pression négative, ou à minima nulle, et de s'assurer de l'absence de « recyclage » de l'air extrait de la chambre pour ventiler d'autres locaux, au sein des chambres, de préciser les circuits de prise en charge des examens complémentaires, et d'anticiper les unités d'hospitalisations à même de prendre en charge les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation en réanimation.

14- L'utilisation de check-list du matériel nécessaire dans chaque chambre à même d'accueillir des patients suspects ou confirmé est fortement conseillée (exemple en annexe 1).

Prise en charge

Par analogie avec les SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) et les MERS (Middle East Respiratory Syndrome), tous deux liés à des coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV), la transmission de SARS-CoV 2 est probablement en grande partie liée à l'aérosolisation de gouttelettes et aux contacts avec les surfaces sèches [8, 10, 11]. En conséquence, les règles de prise en charge recommandent un isolement air et contact renforcé (Annexes 2 et 3) [8].

Une attention particulière doit-être portée aux risques de contamination en lien avec les procédures à risque de générer une aérosolisation [12] incluant sans être exhaustif la ventilation artificielle [12, 13], la ventilation non-invasive [12, 14], et plus généralement l'oxygénothérapie notamment à débit élevé [12]. Si l'oxygénothérapie et la ventilation non-invasive doivent-être autant que possible évitées, elle peuvent-être envisagée, notamment en situation de tension et limite des ressources, en tenant compte du risque accru. En cas d'utilisation de la VNI, un masque avec bonne adhérence au visage du patient limitant les risques d'aérosolisation et la VNI avec fuites doit-être évitée [14]. Dans tous les cas, l'intubation doit-être anticipée, réalisée selon des procédures rigoureuses et dans des conditions exposant un nombre limité de soignants à l'aérosolisation (Annexe 4).

1/ Isolement

Recommandations :

15- *Il est recommandé de prendre en charge les patients suspects ou confirmés infectés par le SARS-CoV2 dans une zone spécifique du service permettant une meilleure signalétique et dans l'espoir de limiter la diffusion.*

16- *Il est recommandé de prendre en charge les patients suspects ou confirmés dans une chambre individuelle, en pression négative, avec traitement d'air.*

17- *En l'absence de traitement de l'air, il est conseillé d'utiliser un traitement d'appoint qui permet la filtration de l'air. Dans ce cas, il est important de vérifier que l'air de la chambre n'est pas partagé avec d'autres locaux.*

18- *Il est possible d'utiliser une chambre sans traitement d'air à condition de :*

- *Maintenir la porte de la chambre fermée*
- *De respecter les mesures barrières*
- *D'aérer à un rythme régulier la chambre du patient. Si aucune preuve ne permet de le valider, une aération de 10 minutes par heure a été proposée mais le maintien de ce rythme pourrait majorer les risques en lien avec entrées et sorties de la chambre.*
- *De s'assurer que la pression de l'air dans la chambre est nulle*
- *Et en l'absence de sas, sanctuariser un espace dans le couloir permettant habillage et déshabillage du personnel*

19- *Il est fortement déconseillé de prendre en charge un patient dans une chambre avec un traitement d'air incluant une pression positive.*

20- *Il est recommandé de renforcer en moyens humains l'équipe de réanimation dès la prise en charge d'un ou plusieurs patients confirmés infectés par le SARS-CoV2. Ce renforcement a pour objectif de réduire la charge de travail afin de maintenir un niveau élevé de respect des mesures barrières*

21- Il convient chez tout patient nécessitant la ventilation mécanique d'utiliser un filtre à haute efficacité (HEPA) sur le circuit expiratoire.

22- De même il est conseillé de privilégier un système d'aspiration clos afin d'éviter les aérosolisations et risques de contamination lors des aspirations.

23- De manière générale, les techniques à risque d'aérosolisation, ainsi que les déconnexions du circuit, sont à risque de contamination du personnel, doivent être autant que possible évitées (ventilation non-invasive, oxygénothérapie à haut débit).

24- Dans les situations où la ventilation non-invasive serait malgré tout nécessaire, il est proposé de s'assurer :

1-Que les soignants sont protégés avant de débiter la VNI

2-Que le masque patient est en place avant le début de la VNI

3-Que la VNI est arrêtée avant le retrait du masque du patient

4-Il est fortement recommandé de limiter la présence des soignants dans les chambres de patients infectés et recevant un traitement par VNI ou optiflow et notamment lors des soins générant un aérosol

25- La prise en charge des patients suspects/infectés par le COVID-19, nécessite les éléments de protection suivants :

1-Port de masque FFP-2

2-Protection de la tenue professionnelle dans l'idéal par une surblouse manches longues, imperméable

3-Friction hydro-alcoolique (SHA)

4-Charlotte

5-Port systématique de gants

6-Lunette de protection (ou masque à visière)

26- Les phases d'habillage et de déshabillage doivent être maîtrisés par les soignants afin d'éviter toute contamination (cf. procédures d'habillage et de déshabillage)

Entretien de l'environnement

Les coronavirus sont sensibles à l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) à 0,1 %, aux composés organochlorés à 0,1 %, aux iodophores à 10 %, à l'éthanol à 70 % et au glutaraldéhyde à 2 %, aux

composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques.

La contamination environnementale peut être à l'origine d'une re-contamination des mains du personnel.

Recommandations :

27- Un entretien des surfaces critiques (ventilateur, ridelles du lit, pousse seringue, colonne de perfusions, tablette patient et paillasse soignant) par un détergent/désinfectant (répondant à la norme EN 14476) une fois par jour

Autres mesures :

Il est recommandé d'éliminer les déchets de soins et les protections utilisées dans la filière DASRI

2/ Suppléances vitales, réalisation des examens complémentaires et transport du patient

Recommandations spécifiques à la ventilation mécanique et la gestion des voies aériennes

28- Il est recommandé de porter une attention particulière sur le risque lié aux aérosols et gouttelettes.

29- La gestion des voies aériennes doit probablement être réalisée par le senior le plus expérimenté.

30- L'intubation vigile sous fibroscopie doit être évitée sauf indication spécifique du fait du risque de toux et d'aérosol lors de la pulvérisation de l'anesthésique local qui favorise la dispersion du virus en aérosols.

31- L'utilisation de vidéo-laryngoscopie qui éloigne l'opérateur du patient est proposée en première intention.

32- La ventilation mécanique en pression positive ne doit être démarrée qu'après gonflage du ballonnet de la sonde d'intubation.

33- La curarisation doit être envisagée dès l'intubation afin d'éviter la toux et la dissémination d'aérosol contaminé.

34- Lors de la prise en charge de détresse respiratoire liée à l'infection respiratoire à coronavirus en dehors du bloc opératoire, l'utilisation de ventilation non-invasive ou d'oxygénation à haut débit doit être évitée pour éviter la création d'un aérosol du virus dans la pièce. Une intubation précoce devrait être envisagée chez un patient présentant une détérioration rapide.

35- En cas de prise en charge d'un patient transféré d'une autre unité de réanimation déjà intubé et ventilé, le circuit de ventilation de transport ne doit pas être déconnecté pour éviter toute

contamination. Si une déconnection est nécessaire, le filtre patient est laissé sur la sonde. Une pause expiratoire de la ventilation associée à un clampage de la sonde d'intubation sont recommandés.

36- Après la procédure d'intubation, tout le matériel non protégé par filtre hydrophobe utilisé pour la ventilation et le matériel pour l'intubation est jeté ou désinfecté par un détergent désinfectant standard (Surfa safe, ...) (manche laryngoscope).

Recommandations en lien avec le transport intra-hospitalier

37- L'indication d'un examen nécessitant un transport intra-hospitalier doit-être discutée et le rapport bénéfice risque soigneusement évalué.

38- Le transfert intra-hospitalier d'un patient cas possible ou infecté COVID-19 motivé par un examen complémentaire ou une intervention chirurgicale doit être planifié du fait du risque d'aérosol généré par les procédures médicales.

39- Une attention particulière sera portée aux points suivants :

- a. Les couloirs et ascenseurs doivent être dégagés de toute personne lors du transfert.
- b. Le patient s'il n'est pas intubé et ventilé doit porter un masque de soins/chirurgical durant le transfert et le personnel chargé du transfert et de l'accueil pour la procédure doivent être munis d'équipement de protection identique à ceux utilisés dans la chambre du patient.
- c. Si le patient n'est pas intubé, une attention doit être portée à la ventilation de la salle qui sera idéalement en pression négative ou interrompue.
- d. Le personnel impliqué dans la procédure (examen complémentaire, chirurgie) doit être muni d'équipement de protection identique à ceux utilisés dans la chambre du patient.
- e. La désinfection des mains par friction hydro-alcoolique est indispensable avant et après contact avec le patient.
- f. Le nombre de personnes impliquées dans la prise en charge doit être limité au minimum, idéalement sans sortie de salle ni échange de personnel durant toute la durée de la procédure.
- g. Le matériel utilisé pour la procédure est nettoyé avec les produits détergents décontaminant habituels.

3/ Traitement spécifique

La prise en charge du SARS-CoV 2 n'est à ce jour pas clairement déterminée et repose sur les potentielles thérapeutiques évaluées lors des épidémies de SARS-CoV en 2003 et de MERS-CoV en 2013 [8, 12]. Ce chapitre a pour but de donner 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.

1. Molécules proposées

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/>

a. Remdesivir

Le Remdesivir est un analogue de l'adénosine ayant montré une activité *in vitro* sur le SARS-CoV 2 [17]. Des données obtenues sur le MERS-CoV dans un modèle de macaque ont confirmé son efficacité *in vivo* en prophylactique et en thérapeutique plaçant cette drogue en tête des thérapeutiques potentiellement utilisable dans l'infection à SARS-CoV 2 [18]. 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 [19].

La posologie pouvant être utilisée est issue des travaux réalisés dans l'infection liée au virus Ebola, il est administré en intraveineux :

- 1 dose par jour, 10 à 14 doses
- 200 mg en dose de charge puis 100 mg 1x/jour
- Infusion 30 min – 1 heure
- [Formulaire pour la demande d'autorisation d'importation au lien ci-dessous : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Importation-de-medicaments/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Importation-de-medicaments/(offset)/1)
- Bien que l'ANSM se charge de prévenir GILEAD, il est nécessaire en parallèle d'envoyer un mail au pharmacien d'astreinte de Gilead sur le Remdesivir (CompassionateAccess@gilead.com).

b. 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 [20]. Concernant le SARS-CoV 2, un cas index Coréen a été traité par cette association et a montré une baisse de la charge virale significative. C⁷. Cinq autres patients ont été traités à Singapour, 3 se sont améliorés [21]. Les données ne permettent donc pas de conclure de façon significative.

Cette molécule est actuellement facilement disponible et pourrait être ainsi proposée en première ligne. L'association peut être proposée à la posologie de 400 mg x2/j per os pendant 5-7 jours

c. Autres :

Chloroquine

Largement débattue, plus de 10 essais cliniques ont été ou sont en cours pour cette molécule antipaludique dont l'action augmente le pH endolysosomal nécessaire à la fusion virale [17, 22]. Les effets secondaires sont déjà bien connus (rétinopathies maculaires, cardiaques) [23]. Il n'existe à ce jour aucun consensus pour une large utilisation dans l'infection à SARS-CoV 2. La posologie n'est pas bien définie, une posologie de 500 mg x 2 par jour pour la chloroquine ou de 200 mg x 3 par jour pour l'hydroxychloroquine pendant 10 jours pourrait être proposée.

Anticorps monoclonaux

De nombreux anticorps monoclonaux sont en développement ou en essai pré/clinique mais en dehors de l'infection à SARS-CoV 2. Il n'existe aucune recommandation précise d'utilisation.

- Essais cliniques : MHAA4549A Immunoglobuline G1 (IgG1) monoclonale qui cible un épitope hautement conservé HA de la grippe A
- Etude préclinique : VIS410, dirigé contre l'HA, agit sur la fusion du virus et facilite la cytotoxicité et la phagocytose à médiation cellulaire. Les modifications en aa acides aminés de l'épitope cible concernait moins de 2 % des 40000 séquences de souches de grippe A H1 et H3 analysées. Amélioration des concentrations effectives (EC50) de VIS410 in vitro en combinaison avec Baloxavir pour la grippe A H3N2 et H1N1, effet synergique ou additif démontré in vitro avec Oseltamivir, Peramivir and Zanamivir.

Umifenovir

L'Umifenovir est un dérivé indole développé pour le traitement prophylactique de la grippe et autres infections respiratoires aiguës virales. Une étude rétrospective multicentrique russe incluant 287

patients a montré une diminution du nombre de pneumopathies chez les patients traités précocement (14,1 % dans les 24h, 18,1 % dans les 48h, vs. 48 % pour les non traités). La posologie d'utilisation actuelle en essai clinique dans la grippe serait de 800 mg par jour pendant 5 jours (Essai ARBITR, phase 4). Un essai est en cours en Chine dans l'infection à SARS-CoV 2.

Molécules à évaluer

- Favipiravir
- Nitazoxanide
- Niclosamide
- Prulifloxacin, Bictegravir, Nelfinavir, Tegobuvi
(<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.28.922922v2.full>).
- Atazanavir (<https://www.genengnews.com/artificial-intelligence/ai-predicts-coronavirus-vulnerable-to-hivs-atazanavir/>)

2. Molécules à ne pas prescrire.

Une revue systématique, dans l'infection par le SARS-CoV, conduite à la demande de l'OMS a été réalisée en 2006 et a ainsi permis d'évaluer les données acquises pour différentes molécules [15]. Un total de 54 études cliniques, 15 études *in vitro*, et 3 études dans le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ont été analysées. Si les données *in vitro* pouvaient laisser présager d'une activité, les données cliniques n'ont pas confirmé les résultats observés pour la ribavirine et les corticoïdes. Concernant la ribavirine, 26 études étaient non conclusives et 4 associées avec une altération du pronostic. Pour les stéroïdes, 25 étaient non concluantes et 4 associées avec une altération du pronostic. Les immunoglobulines et le plasma de convalescent sont restés sans effet dans 5 études [15].

3. Indication de prescription aux soins intensifs

La mortalité liée au SARS-CoV 2 aux soins intensifs varie énormément en fonction du terrain. Dans la cohorte initiale publiée par Huang et al qui incluait 41 patients confirmés, les auteurs observaient un taux d'admission aux soins intensifs de 32% et une mortalité de 6% [24]. Ce pourcentage est probablement très largement surestimé ne tenant pas compte des formes moins sévères [25]. Une

série publiée par Yang et al regroupant 52 patients de soins intensifs a observé que 32 (61.5%) étaient décédés à 28 jours[4]. Les patients décédés étaient plus âgés (64.6 ans), plus à risque de développer un SDRA et d'être ventilés. Sur l'ensemble des patients admis, 40% présentaient une pathologie sous-jacente.

Recommandations :

- 40- Les données disponibles suggèrent que **l'ensemble des patients admis en soins intensifs devraient bénéficier d'un traitement spécifique.**
- 41- Le traitement devrait être administré **dès la confirmation** du diagnostic. Cette dernière proposition suppose que l'ensemble des patients sont testés pour le Covid-19 ce qui est possible à une phase initiale de l'épidémie. Si le nombre de patients admis augmente de façon importante et dépasse les capacités du laboratoire, un **traitement empirique** pourrait être discuté, associé à une antibiothérapie classique.
- 42- Dans le cadre de la co-circulation du virus de la grippe, la prescription **d'oseltamivir** doit être discutée.
- 43- Couverture systématique d'une **infection/surinfection bactérienne** est recommandée dans les formes sévères et ce d'autant qu'il existe des foyers de condensation alvéolaire.
- 44- Les patients positifs SARS-CoV 2 avec une atteinte parenchymateuse à la radiographie de thorax mais sans signe de gravité devraient être traités par Lopinavir/ritonavir 400 mgx2 /j per os pendant 5-7 jours
- 45- Devant toute détresse respiratoire, une demande de traitement par Remdesivir doit être réalisée et ce dernier initié dès obtention
- 46- En l'absence de Remdesivir et de Lopinavir/ritonavir, l'Hydroxy-chloroquine (200 mg x 3 /j) per os ou la chloroquine (500mg x 2/j) pendant 10 jours pourraient être proposées.
- 47- Il est recommandé de ne pas utiliser ni les stéroïdes ni la ribavirine, au seul titre de l'infection à SARS-CoV2 dans ce contexte.

Conclusions

Les recommandations contenues dans ce document sont des recommandations d'experts mais basées le plus souvent par analogie avec le SARS-CoV et le MERS-CoV. Plusieurs inconnues persistent et ces

dernières sont amenées à évoluer rapidement tant en ce qui concerne les mesures d'hygiène et la prise en charge.

Il convient de souligner les incertitudes concernant la fin du risque de transmission et à ce stade, il est probablement raisonnable de maintenir un patient SARS-CoV 2 en isolement jusqu'à guérison clinique. L'intérêt d'une stratégie basée sur la surveillance de la PCR est discuté mais risque de nécessiter un nombre de prélèvements conséquent dans une situation de priorisation des recherches de SARS-CoV 2.

D'autre part, il est nécessaire d'adopter une attitude pragmatique et une priorisation des ressources, notamment chambre d'isolement avec pression négative et traitement de l'air doit être envisagée dans les situations d'admission massive de patients infectés à SARS-CoV 2. Dans ces situations, il convient de réserver les chambres avec isolement maximal aux patients les plus à risque, patients non intubés avec débit d'oxygène élevé, patients sous ventilation non invasive et patients sous oxygénothérapie haut débit.

Enfin, ce texte ne discute pas de la nécessité d'envisager selon les flux de patients, une priorisation des admissions en réanimation selon le bénéfice attendu de cette dernière. Un groupe de travail spécifique a été, à cet égard, missionné par la DGS.

Conflits d'intérêts :

M. Darmon rapporte avoir reçu des fonds destinés à la recherche de la part de MSD, un soutien méthodologique d'Astute Médical, avoir reçu une rétribution comme orateur de la part de Gilead-Kite, MSD, et Astellas.

Les autres auteurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt

REFERENCES

1. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al (2020) Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 382:872–874. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Wu JT, Leung K, Leung GM (2020) Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* 395:689–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al (2020) 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* 0: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
6. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J (2020) The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
8. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, et al (2020) Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x>
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl* 395:507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
10. Jones R, Brousseau L (2015) Aerosol Transmission of Infectious Disease. *J Occup Environ Med* 57:501–508. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448>
11. Otter JA, Donskey C, Yezli S, et al (2016) Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 92:235–250. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.027>
12. Cheung JC-H, Ho LT, Cheng JV, et al (2020) Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)
13. Tran K, Cimon K, Severn M, et al (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS One* 7:e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>

14. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al (2019) Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 53:. <https://doi.org/10.1183/13993003.02339-2018>
15. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3:e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
16. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR (2020) Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem Eur J Chem Biol* 21:730–738. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
17. Wang M, Cao R, Zhang L, et al (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30:269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
18. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
19. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 11:1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
20. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, et al (2020) A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>
21. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al (2020) Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
22. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
23. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al (2003) Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 3:722–727. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
24. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)





Annexe 1 : Exemple de check-list chambre COVID (Réanimation MIR R3S de la Pitié-Salpêtrière)

Dans la chambre	
	Check list réa
	Fenêtres fermées
	Fonctionnement pression négative
	Blocage porte coulissante
	Fonctionnement interphone
1	Kit « prise de constantes »
3	Consommables ecg
1	Kit « papiers, stylos »
2	Filtres antibactériens respirateur
2	Filtres antibactériens tiroir respi
1	Système aspiration clos
5	Pipettes NaCl pour système clos
1	Solute hydro-alcoolique
1	Boite gants manchettes T6-T7
1	Boite gants manchettes T7-T8
1	Boite gants manchettes T8-T9
2	Draps jetables
2	Taie jetable
2	Drap house jetable
1 boite	Sac à bassin
1	bassin
1	Urinal jetable (si Homme)
1 boite	Sac urinal
1 boite	Sac vomitoire
1	gélifiant
1 rouleau	Sac DASRIi 110L
1	balais
1	Sceau
1	Surfanios premium
1 paquet	Lavettes sol et environnement
1	Pipette javel + bouteille vide pour dilution
5	haricots
3	Plateaux jetables

A l'extérieur (sur le chariot)	
	Copie procédure Mers Cov
2 paquets	Blouses enduite chimio
1 boite	Masques FFP2 3M
1 boite	Masque FFP2 « canard »
1 boite	Charlottes
1	Soluté hydro-alcoolique
1	Soluté hydro-alcoolique
1	Boite gants manchettes T6-T7
1	Boite gants manchettes T7-T8
1	Boite gants manchettes T8-T9
4	Paires lunettes de protection
1 rouleau	Sac DASRI
4	Fut pliable en carton DASRI
50	Tubes biotox vert pâle
10	Feuilles de demande BIOTOX
4	Biotox (double emballage)
2	Pièges à aspirations tracheales

Dans le sas	
1	Soluté hydro-alcoolique
1	sceau
1	Surfanios Premium
1 paquet	lingettes
1	Fut pliable DASRI carton
1	Adaptable petit métallique
1	Boite gants nitrile taille S
1	Boite gants nitrile taille M
1	Boite gants nitrile L

Annexe 2 : Procédure d'habillage (Exemple de la procédure d'habillage en réanimation MIR R3S de la Pitié-Salpêtrière).

<p>Etape 1 : Charlotte</p>	
<p>Etape 2 : Masque FFP2</p> <p>Penser à réaliser un fit-check</p>	 <p>Une fois des soins réalisés dans une chambre, veiller à ne plus toucher le masque ou la charlotte (Si contact : réaliser une FHA ou un lavage des mains)</p>
<p>Etape 3 : Friction hydro-alcoolique</p>	
<p>Etape 4 : Lunettes de protection</p>	
<p>SOINS A RIQUES DE PROJECTION (intubation, LBA, kiné respiratoire, change, toilette)</p>	<p>AUTRES SOINS</p>

Etape 5 : Surblouse enduite



Etape 5 : Surblouse bleu plus Tablier



Etape 6 : Gants à manchette



Etape 6 : Gants



Annexe 3 : Procédure de déshabillage (Exemple de la procédure d'habillage en réanimation MIR R3S de la Pitié-Salpêtrière).

Etape 1 retirer le tablier (jeté comme chaque élément de la protection en DASRI)	
	
Etape 2 retirer les gants	Etape 3 : Friction hydro-alcoolique
	
Etape 4 : retirer la surblouse	Etape 5 : Friction hydro-alcoolique
	
Etape 6 : retirer les lunettes et les placer dans un container de désinfection	Étape 7 : Friction hydro-alcoolique
	

Etape 8 : retirer masque et charlotte



Etape 9 : Friction hydro-alcoolique



Annexe 4 : Procédure d'intubation (Exemple de la procédure d'intubation telle que présentée par Guillaume Carteaux).

<https://mms.myomni.live/5e6126fdbe444d66709afab1>