

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

Original disponible sur demande
à la mission COREB nationale

Actualisation le :
14/09/2020

Alerte épidémique

Prise en charge des patients atteints de la maladie COVID-19

Etat des connaissances

Contributions : JM Chapplain - F Chatel - H Coignard - X Lescure - G Mellon (Mission COREB), S van der Werf (CNR des virus respiratoires), B Grandbastien (SF2H), B Hoen (SPILF groupe émergences), infectiologues référents ESR

AVERTISSEMENT

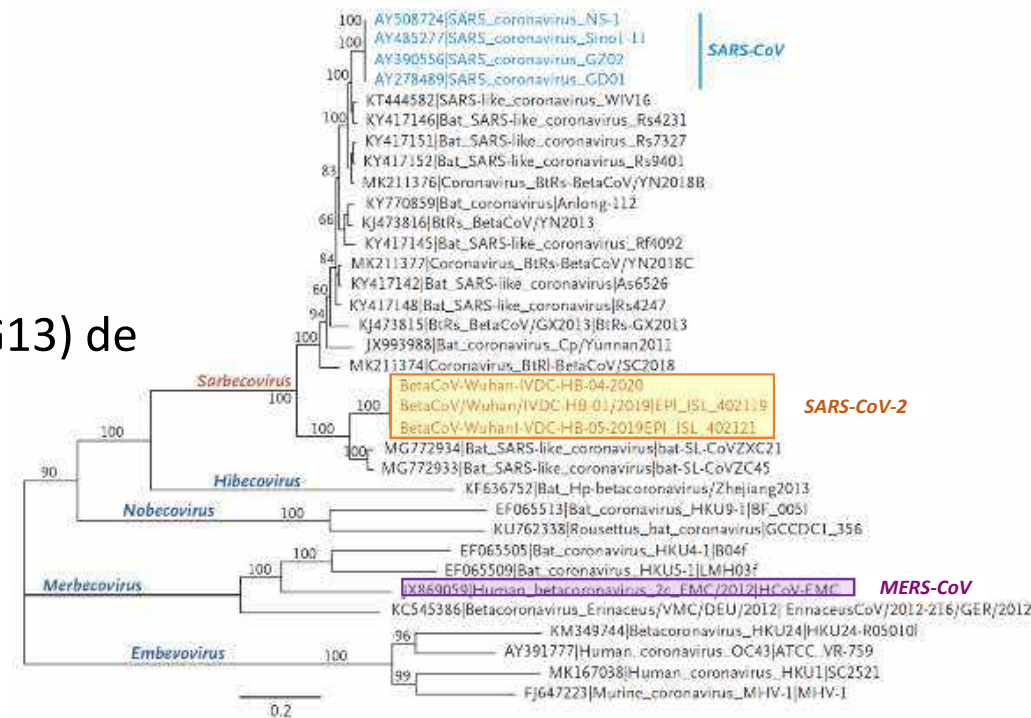
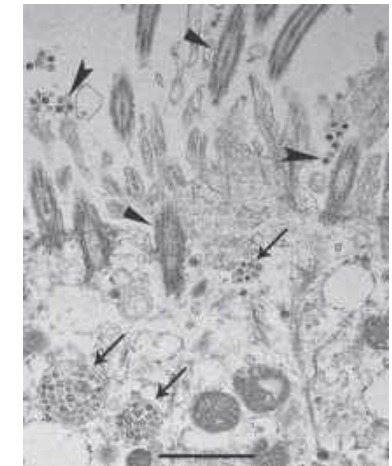
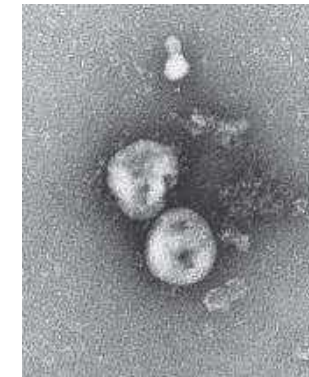
Ce document n'a pas vocation à être exhaustif de l'ensemble des données publiées dans la littérature mais propose une mise à disposition synthétique des données validées à ce jour, publiées dans des revues scientifiques

- 1. Virologie**
- 2. Epidémiologie**
- 3. Transmission**
- 4. Protection**
- 5. Présentation clinique**
- 6. Imagerie**
- 7. Facteurs de risques de décès**
- 8. Prélèvements respiratoires**
- 9. Examens biologiques**
- 10. Traitements - Vaccins**

1. Virologie

- Virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Coronaviridae*, genre betacoronavirus
- Chez l'homme: six espèces de coronavirus connues
 - hCoV saisonniers: 229E, OC43, NL63, HKU1
 - CoV émergents à pathogénicité accrue
 - SARS-CoV : létalité de 10%
 - MERS-CoV : létalité de 35%
- Le SARS-CoV-2 partage
 - 80% d'identité génétique avec le SARS-CoV
 - 96% d'identité avec un virus (Bat SARr-CoV RaTG13) de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)
- Pangolin potentiel réservoir zoonotique des coronavirus de type SARS-CoV-2

SARS-CoV-2



Na Zhu *et al.* NEJM 2020 Jan
Zhou P *et al.* Nature 2020 Feb

N. Petrosillo *et al.* CMI 2020 Mar
Xiao K *et al.* Nature 2020 May

1. Virologie

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

• Surfaces

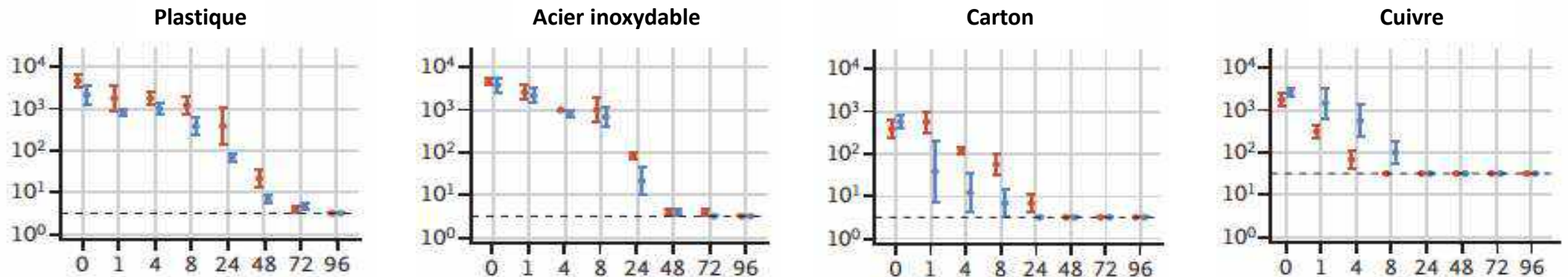
Charge virale importante déposée sur des surfaces

○ **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 $IC_{95\%}[0,4-1,2]$



L'expérimentation ne tient pas compte de facteurs physiologiques: température, hygrométrie

• SARS-CoV-2
 • SARS-CoV-1

1. Virologie

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

• Aérosol

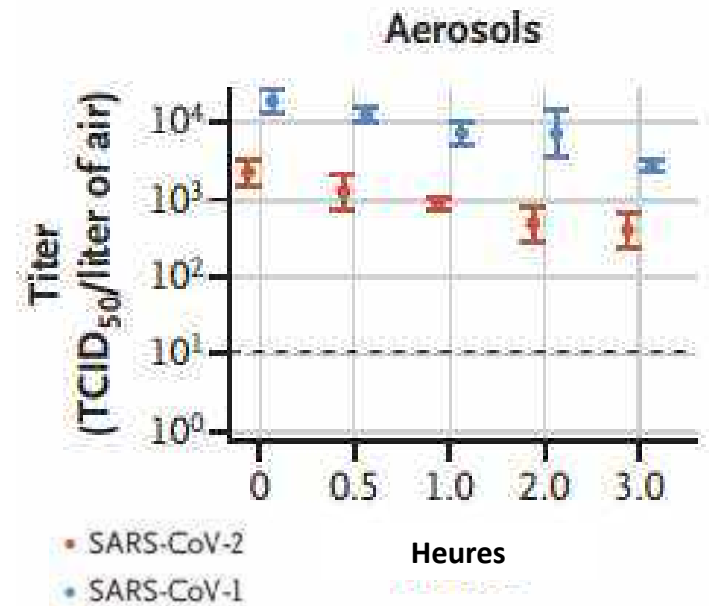
Nébulisation dans un tambour de Goldberg, création d'un aérosol avec des particules $< 5 \mu\text{m}$

L'expérimentation ne tient pas compte de facteurs physiologiques :

- Température
- Hygrométrie
- Microparticules soumises à l'**attraction terrestre**

• Viable dans les aérosols pendant au moins 3 h

• Demi-vie: $1,1_{IC95\%}[0,64-2,64]$



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](#)

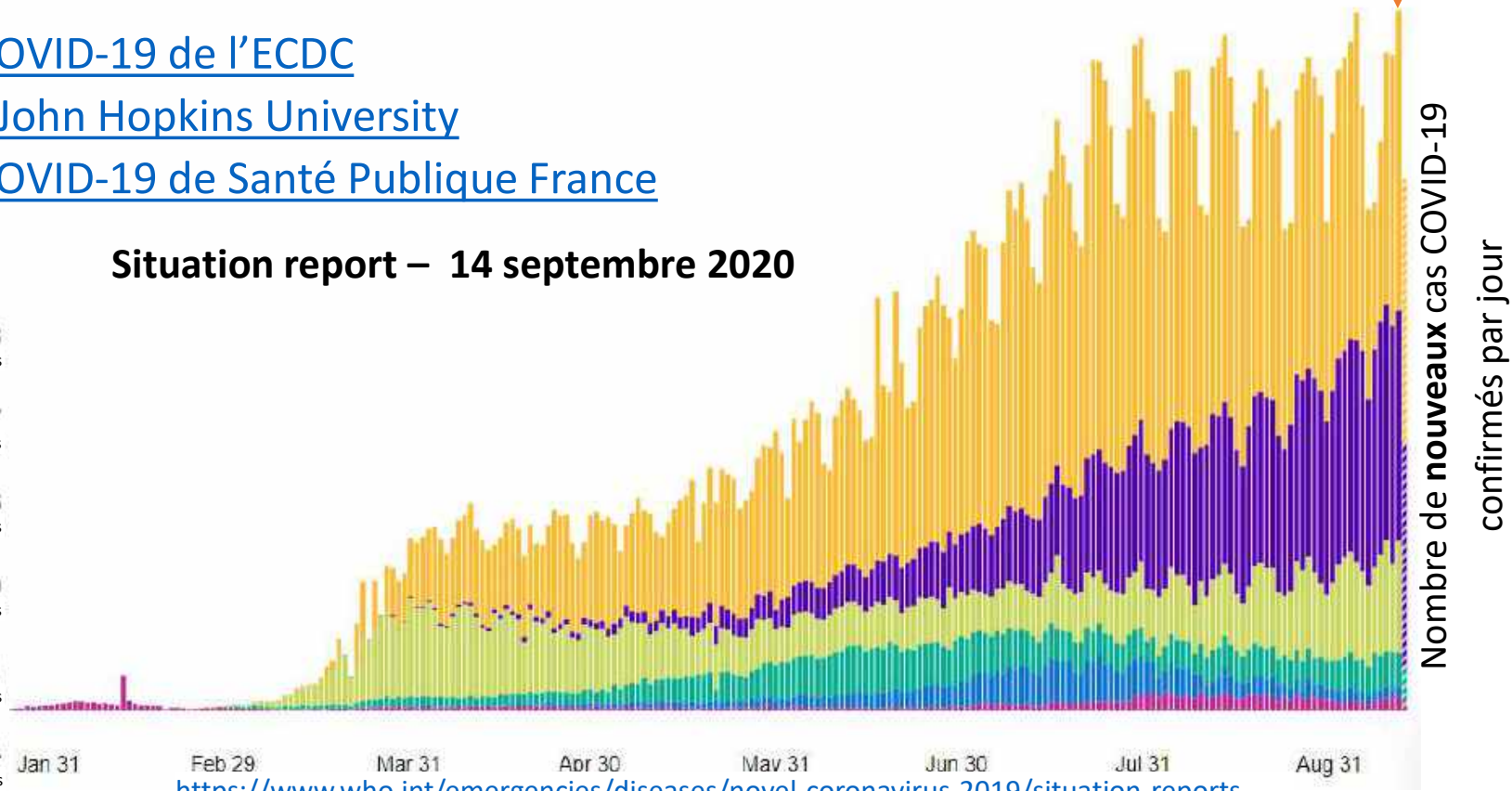
13 Septembre 2020

- 132,464 Amériques
- 101,119 Asie du sud est
- 48,921 Europe
- 14,827 Médée orientale
- 4,641 Afrique
- 5,958 Pacifique Ouest

Régions OMS

Amériques	14,815,178	Confirmés
Asie du sud est	5,475,657	Confirmés
Europe	4,796,426	Confirmés
Méditerranée orientale	2,116,189	Confirmés
Afrique	1,116,321	Confirmés
Pacifique ouest	550,664	Confirmés

Situation report – 14 septembre 2020

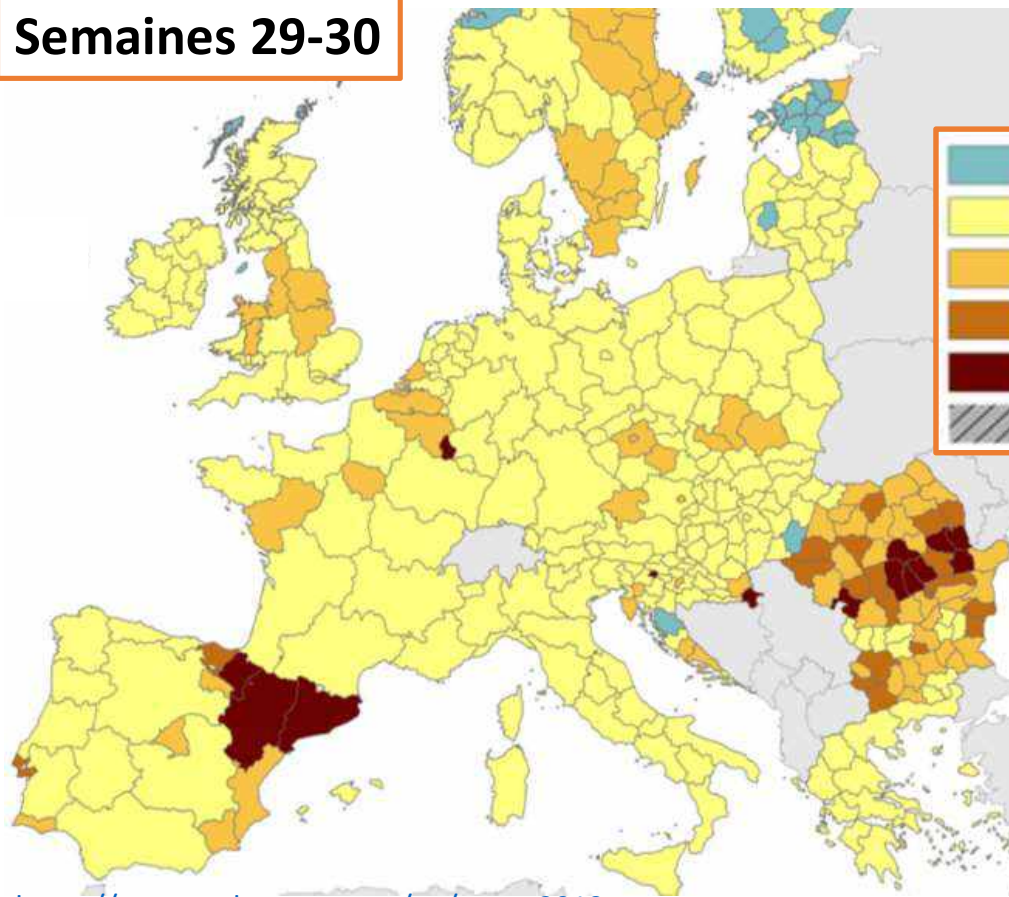


<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

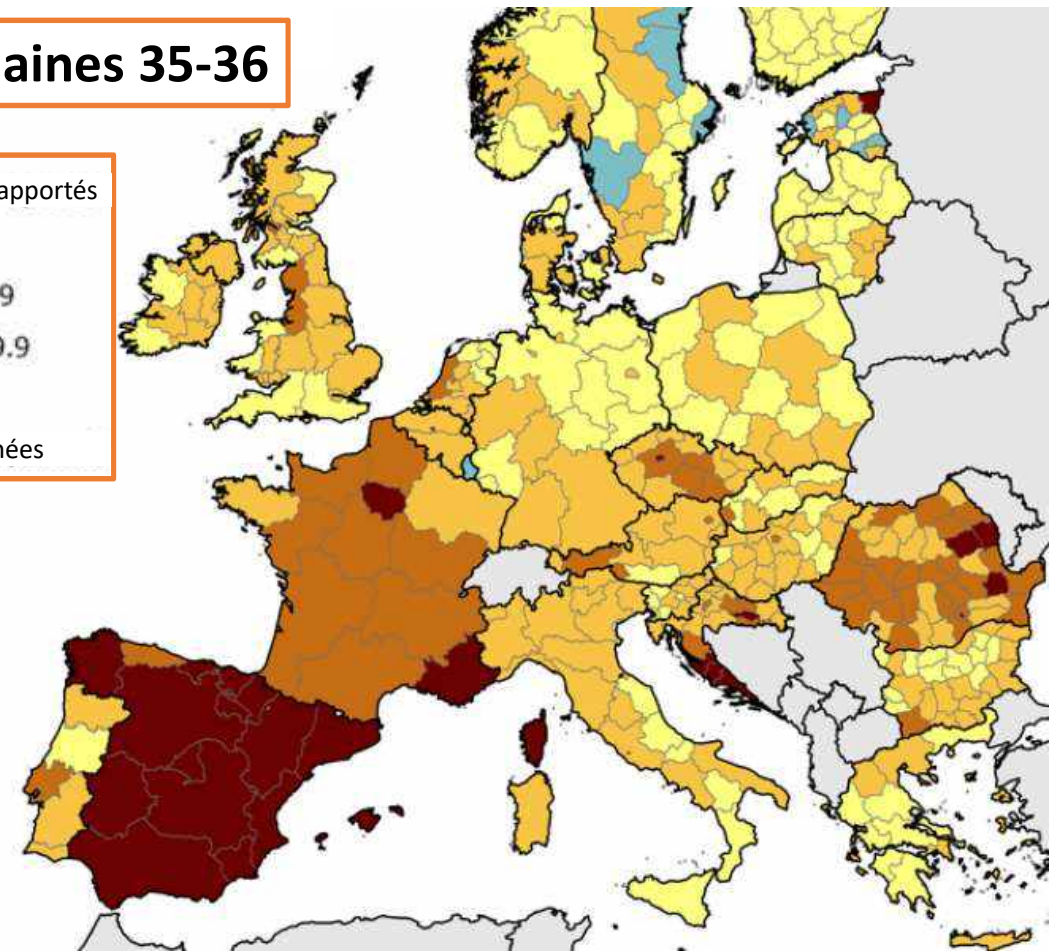
2. Epidémiologie

Europe Taux de notification des cas de COVID-19 sur 14 jours pour 100 000

Semaines 29-30

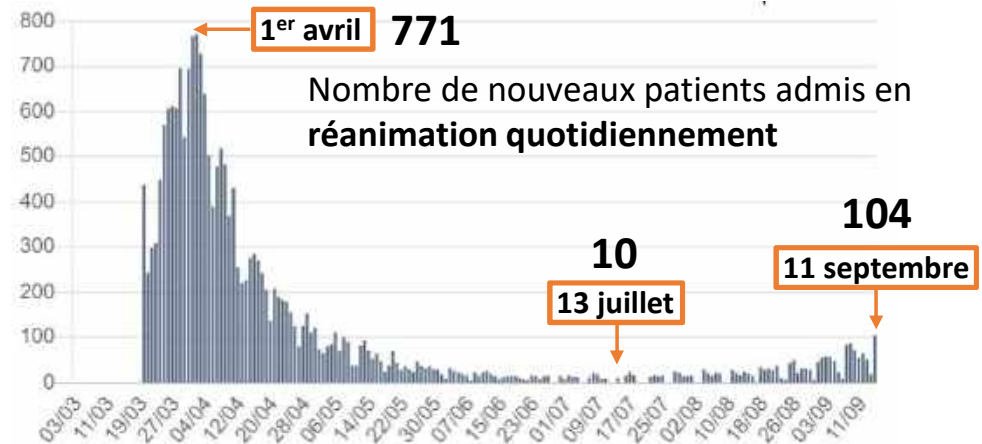
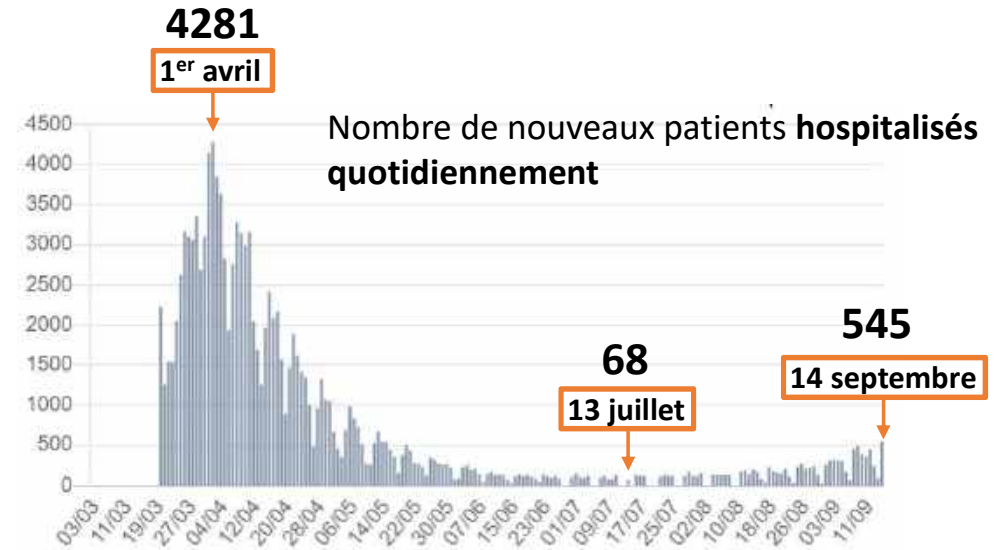
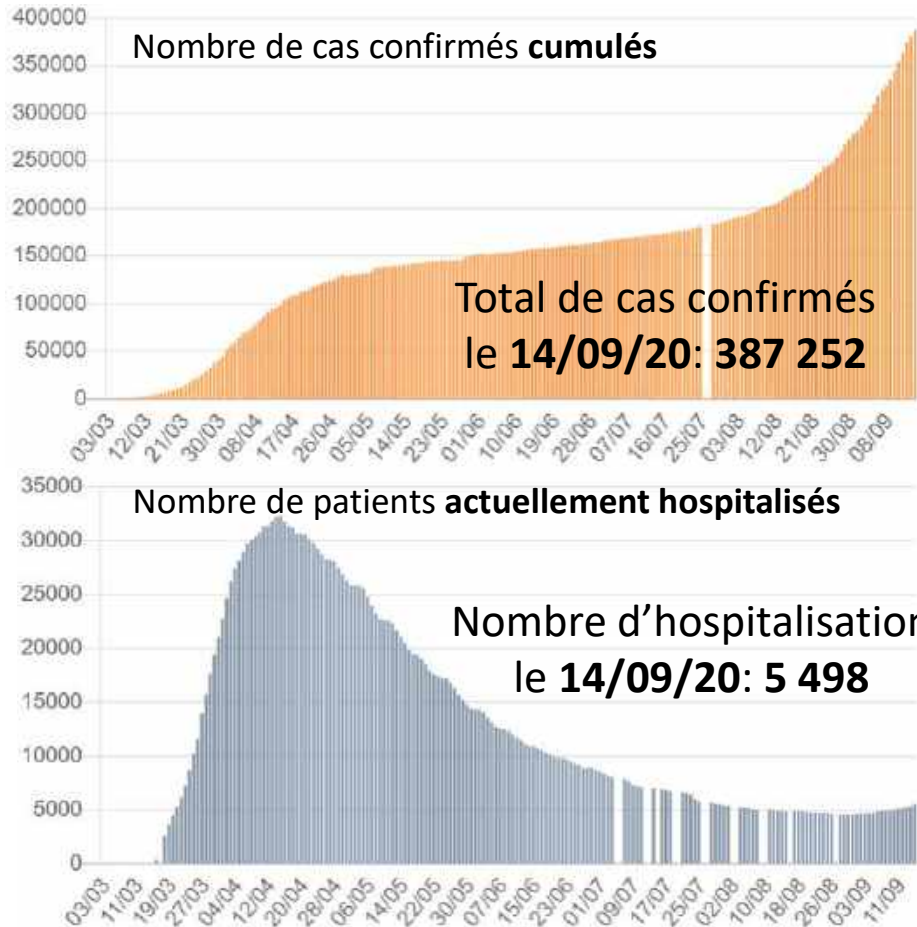


Semaines 35-36



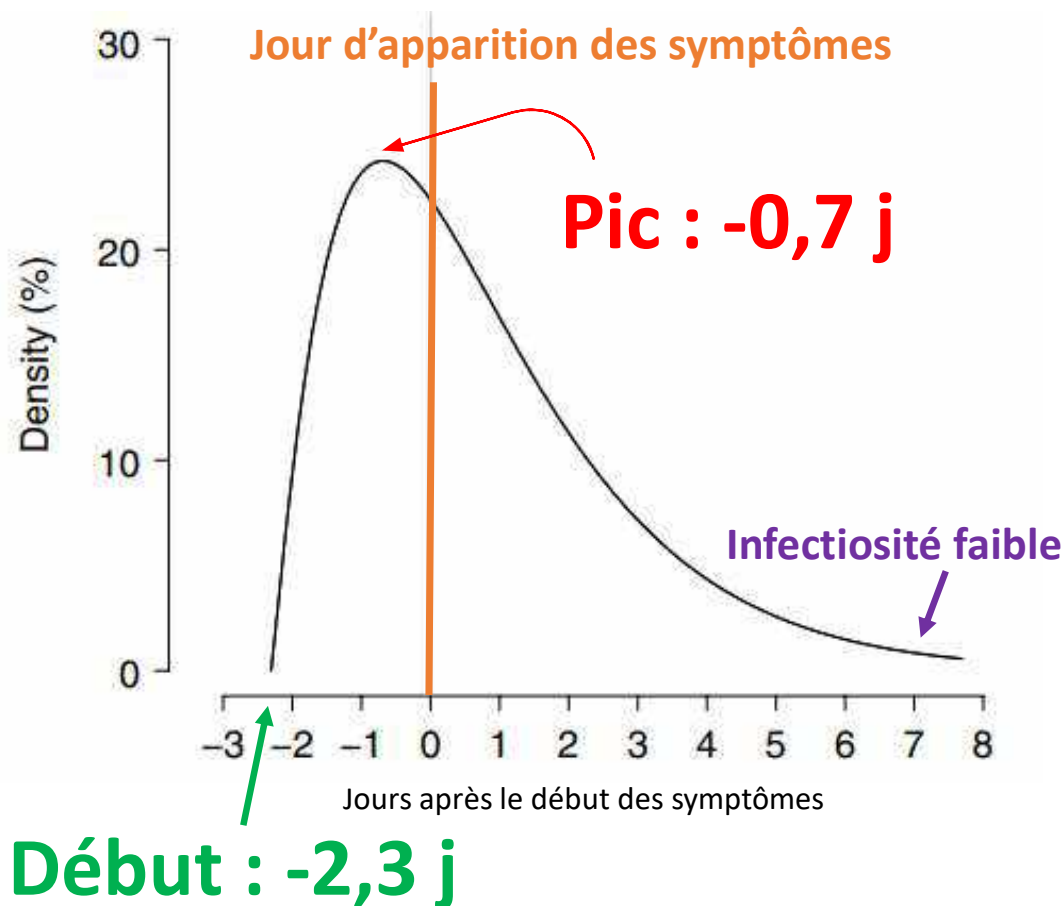
2. Epidémiologie

France



3. Transmission

• Infectiosité



• Taux de reproduction de base (R_0)

○ 2,2 IC_{95%}[1,4-3,9] à 5,7 IC_{95%}[3,8-8,9]

• Temps de doublement

○ 2,4 IC_{95%}[1,9-3,3] à 7,4 IC_{95%}[7,2-14] jours

• Durée médiane d'incubation

○ 5,2 jours IC_{95%}[4,1-7,0]

• Transmission pré symptomatique

○ 44%

• Infectiosité faible au delà de 7 jours après le début des signes cliniques

Li Q *et al.* NEJM 2020 Jan

Liu Y *et al.* J Travel Med 2020 Feb

He X *et al.* Nat Med 2020 Apr

Sanche S *et al.* Emerg Infect Dis 2020 Apr

3. Transmission

- **Patients asymptomatiques: évolution des données au cours de l'épidémie**

- *Expérience **Chinoise***: 72 314 cas documentés; 1% de cas asymptomatiques
- *Expérience du **Diamond Princess***: 3 711 passagers, épidémie de COVID-19 à bord, estimation de la proportion de sujets asymptomatiques à 17.9% IC_{95%}[15,5–20,2%]
- *Expérience **Japonaise***: parmi les 565 citoyens rapatriés au début de l'épidémie, estimation de la proportion de sujets asymptomatiques à 30.8% IC_{95%}[7,7-53,8%]
- *Expérience **Américaine***:
 - Parmi 408 sans abris, 147 sujets avec une RT PCR SARS-CoV- 2 positive et 87,8% de sujets asymptomatiques
 - Dans un EMS, 76 résidents testés, 48 résidents positifs 3 semaines après le 1^{er} résident testé positif; 27/48 asymptomatiques. Contaminations silencieuses
- Pas de facteurs spécifiques identifiés pouvant expliquer les formes asymptomatiques

Mizumoto K *et al.* Euro Surveill 2020 Mar
Nishiura H *et al.* Int J Infect Dis 2020 Mar

Arons MM *et al.* NEJM 2020 Apr
Baggett TP *et al.* JAMA 2020 Apr

Arons MM *et al.* NEJM 2020 Apr
Ma Y *et al.* Microbes Infect 2020 May

3. Transmission

- **Professionnels de santé (PS)**

- **Chine:** 3 387 (4,4%) cas confirmés sur 77 262 cas totaux rapportés dont 23 décès; âge médian 55 ans, 17 hommes, 13 médecins, 8 chirurgiens, 1 infirmière, 1 électrophysiologiste
- **Etats Unis:** 9 282 (19%) cas confirmés sur 315 531 cas totaux rapportés, âge médian 42 ans, 73% de femmes, 27 décès
- **France:** 25 727 cas rapportés dans 1 165 établissements depuis le 1^{er} mars 2020; 8 776 (29%) infirmiers, 7 454 (24%) aides-soignants; 10 décès (5 médecins, 4 aides-soignants)

4. Protection

Mesures de base

- Précautions Standard (PS) dont l'**hygiène des mains** (Friction Hydro-Alcoolique)
- Masque chirurgical
- Charlotte
- Lunettes de protection
- Surblouse
- Gants si indication¹

Pour prise en charge patient **suspect** ou **confirmé** COVID-19

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



Mesures spécifiques

Si soins mouillants/souillants

- Tablier usage unique



Si risque aérosolisation²

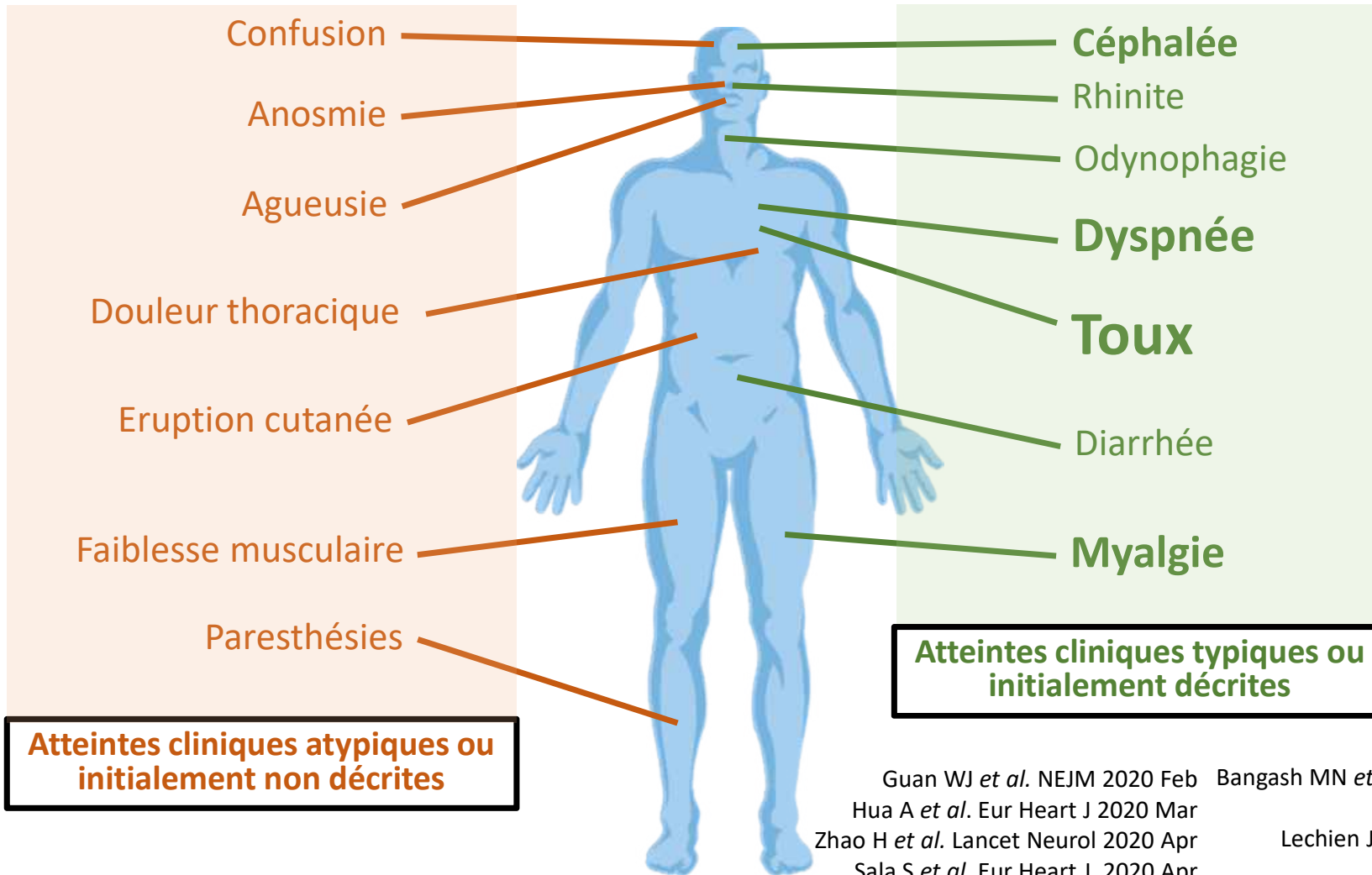
- APR FFP2



¹ risque contact sang ou liquides biologiques, contact muqueuse, contact peau lésée, professionnels de santé avec lésions cutanées aux mains

² intubation, aspiration, prélèvements respiratoires, ...

5. Présentation clinique



Signes généraux:

- **Fièvre**
- **Asthénie**

Age > 80 ans:

- Chutes répétées
- Troubles cognitifs
- Syndrome confusionnel

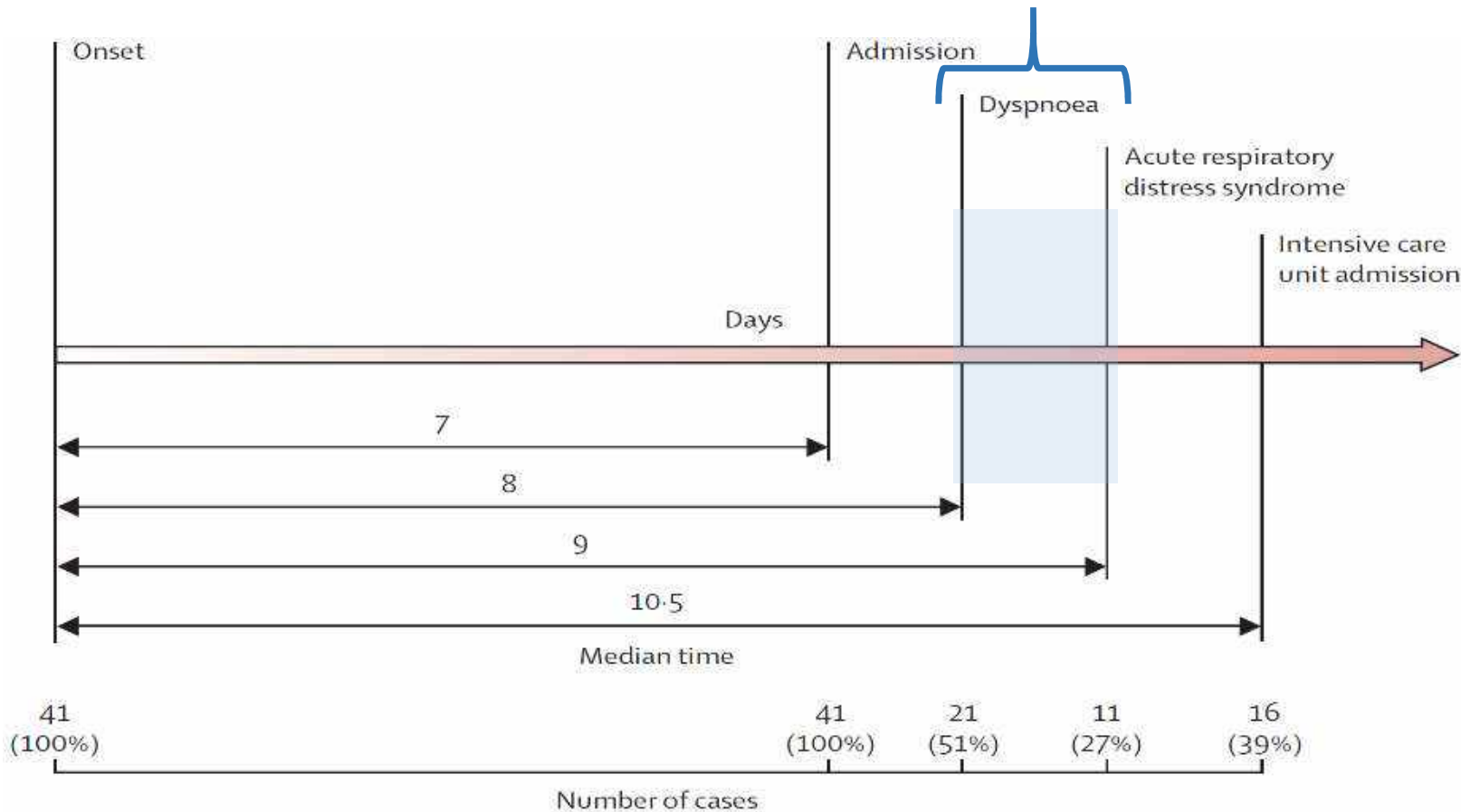
Guan WJ *et al.* NEJM 2020 Feb
Hua A *et al.* Eur Heart J 2020 Mar
Zhao H *et al.* Lancet Neurol 2020 Apr
Sala S *et al.* Eur Heart J 2020 Apr

Bangash MN *et al.* Lancet Gastroenterol Hepatol 2020 Mar
Joob B *et al.* J Am Acad Dermatol 2020 Mar
Lechien JR *et al.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2020 Apr
Moriguchi T *et al.* Int J Infect Dis 2020 Apr

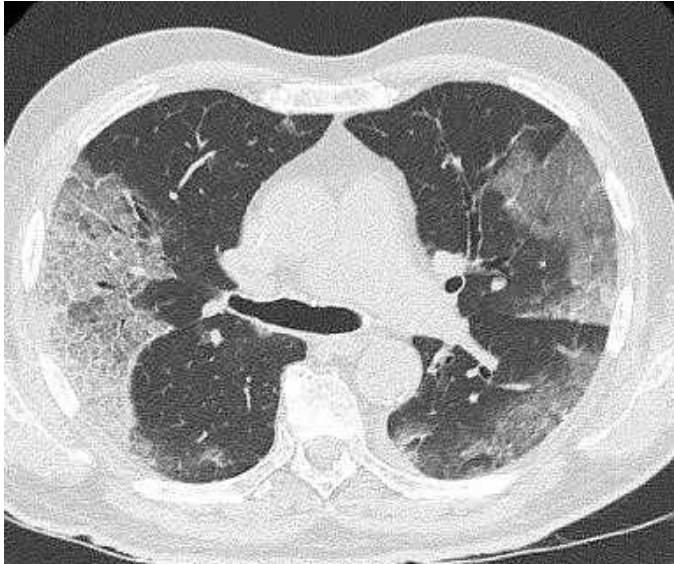
5. Présentation clinique

Evolution

J8-J9 période d'aggravation clinique

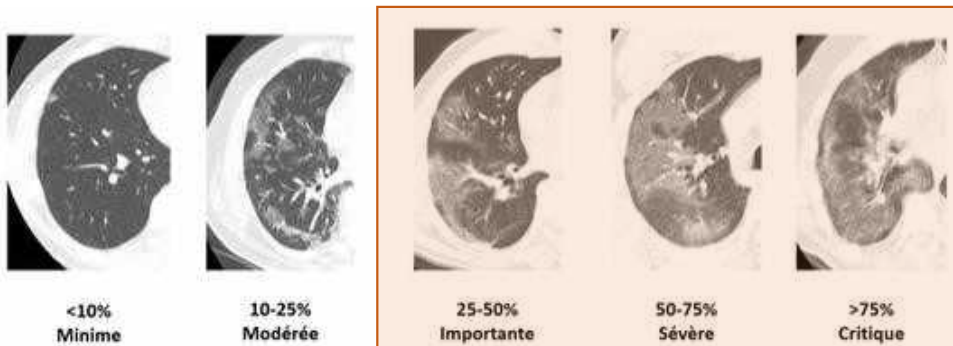


6. Imagerie



Verre dépoli multifocal à prédominance périphérique

**Embolie pulmonaire
fréquemment associée**



← **Surface de l'atteinte
pulmonaire > 25% : risque
évolution défavorable**

Danzi GB *et al.* Eur Heart J 2020 Mar
Yuan M *et al.* PLoS One 2020 Mar
Grillet F *et al.* Radiology 2020 Apr
Li K *et al.* Invest Radiol 2020 Jun

6. Imagerie

Evolution temporelle

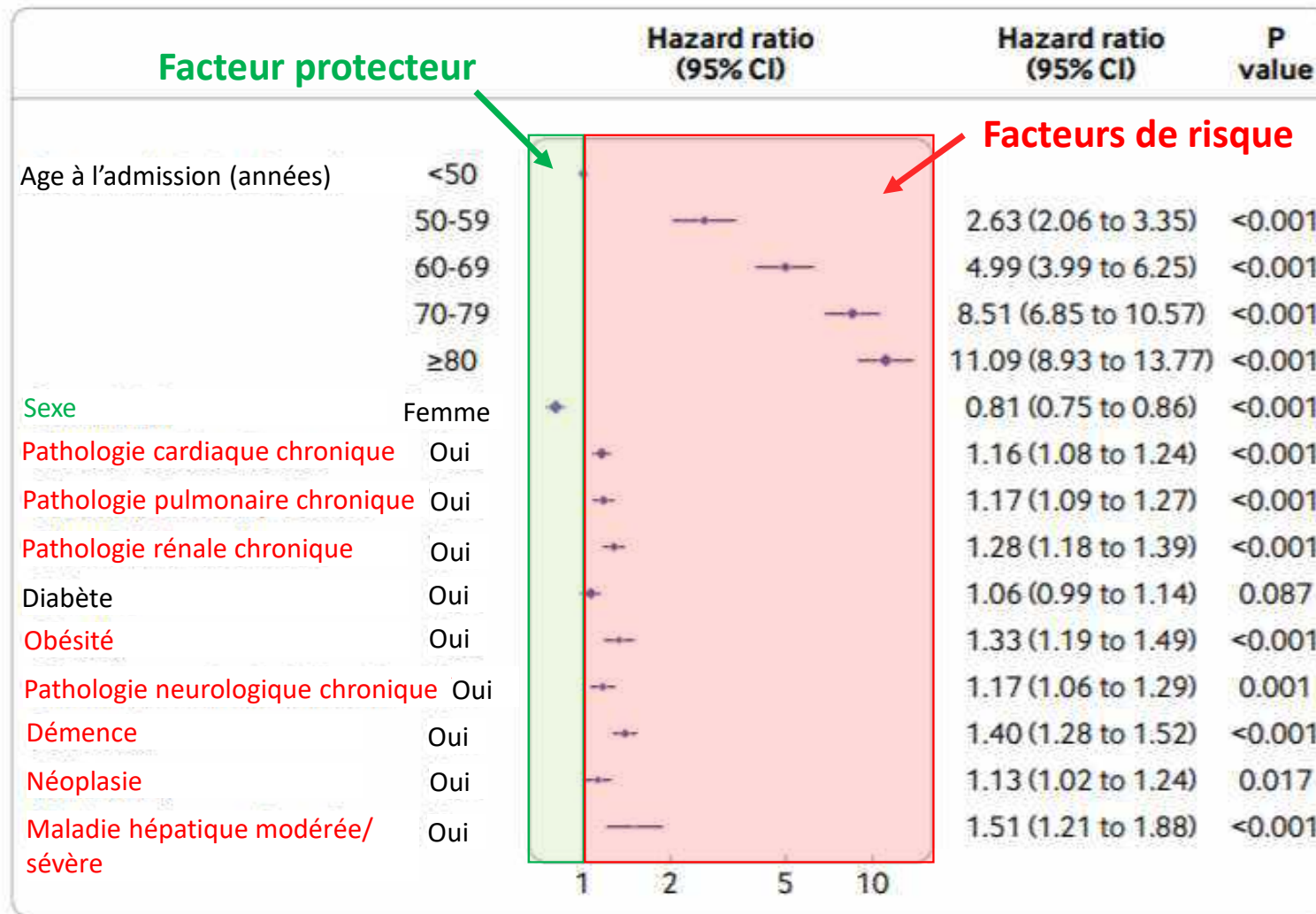


Opacité en verre dépoli



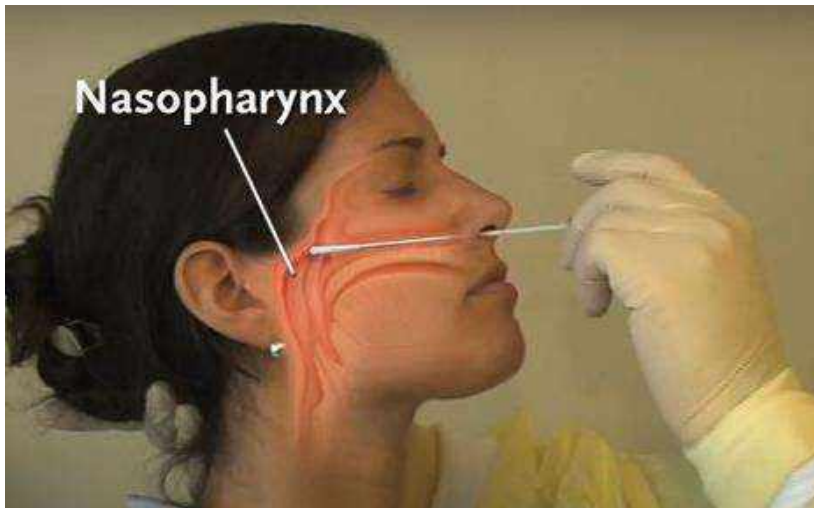
**Evolution vers une atteinte
alvéolaire**

7. Facteurs de risques de décès



8. Prélèvements respiratoires

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



Conditionnement **acceptable**: transfert interne établissement

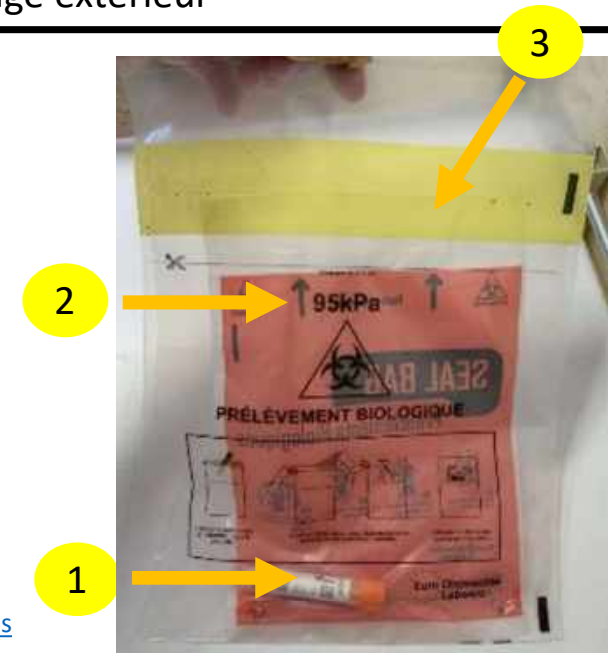
- Stade 3 de l'épidémie
- Emballage simple

Conditionnement **recommandé**: triple emballage (catégorie B (Norme UN 3373) notice P650)

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

A noter le virus peut être présent dans les selles

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



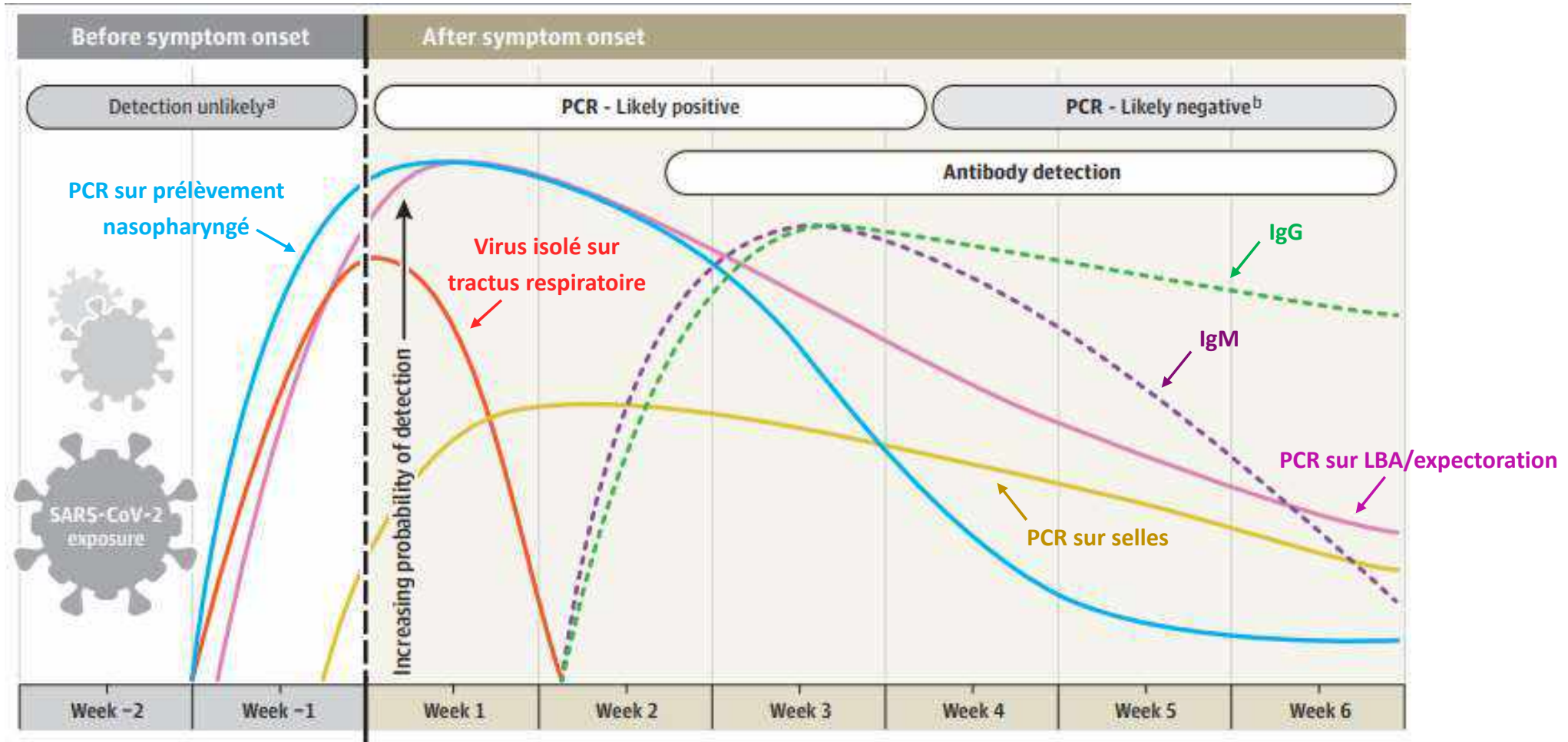
<https://www.youtube.com/watch?v=DVJNWefmHjE>

https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referance/materiel-biologique/comment-expedier-ses-echantillons>

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>

9. Examens biologiques



9. Examens biologiques

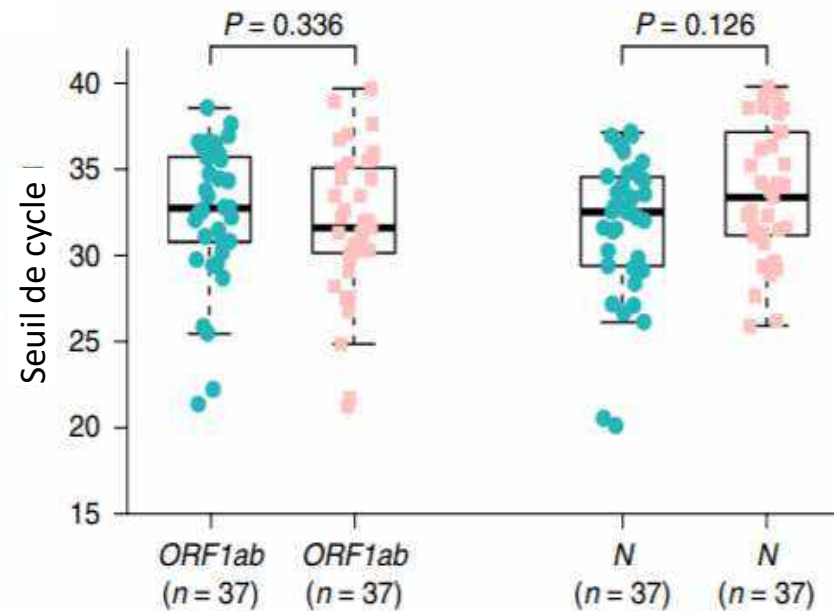
Sensibilité RT-PCR voies respiratoires vs. sérologie (ELISA)

Délais depuis apparition des symptômes (jours)	RT-PCR SARS-CoV-2	Sérologie SARS-CoV-2	
		IgM	IgG
	Sensibilité (%) IC _{95%}	Sensibilité (%) IC _{95%}	
1 à 7	66,7 [55,7-76,4]	28,7 [19,9-39,0]	19,1 [11,8-28,6]
8 à 14	54 [44,8-63,0]	73,3 [65,0-80,6]	54,1 [45,3-62,7]
15 à 39	45,5 [32,0-59,5]	94,3 [87,2-98,1]	79,8 [69,9-87,6]

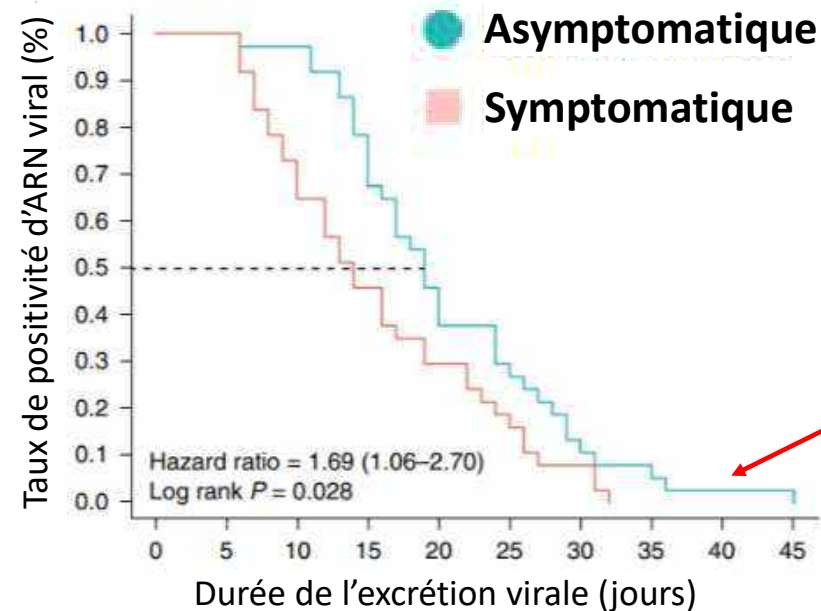
9. Examens biologiques

Patients symptomatiques vs. *asymptomatiques*

RT-PCR SARS-CoV-2



Pas de différence observée d'amplification de la région **ORF1ab** et du nombre de **Ct**



Excrétion virale
significativement plus longue dans le groupe asymptomatique

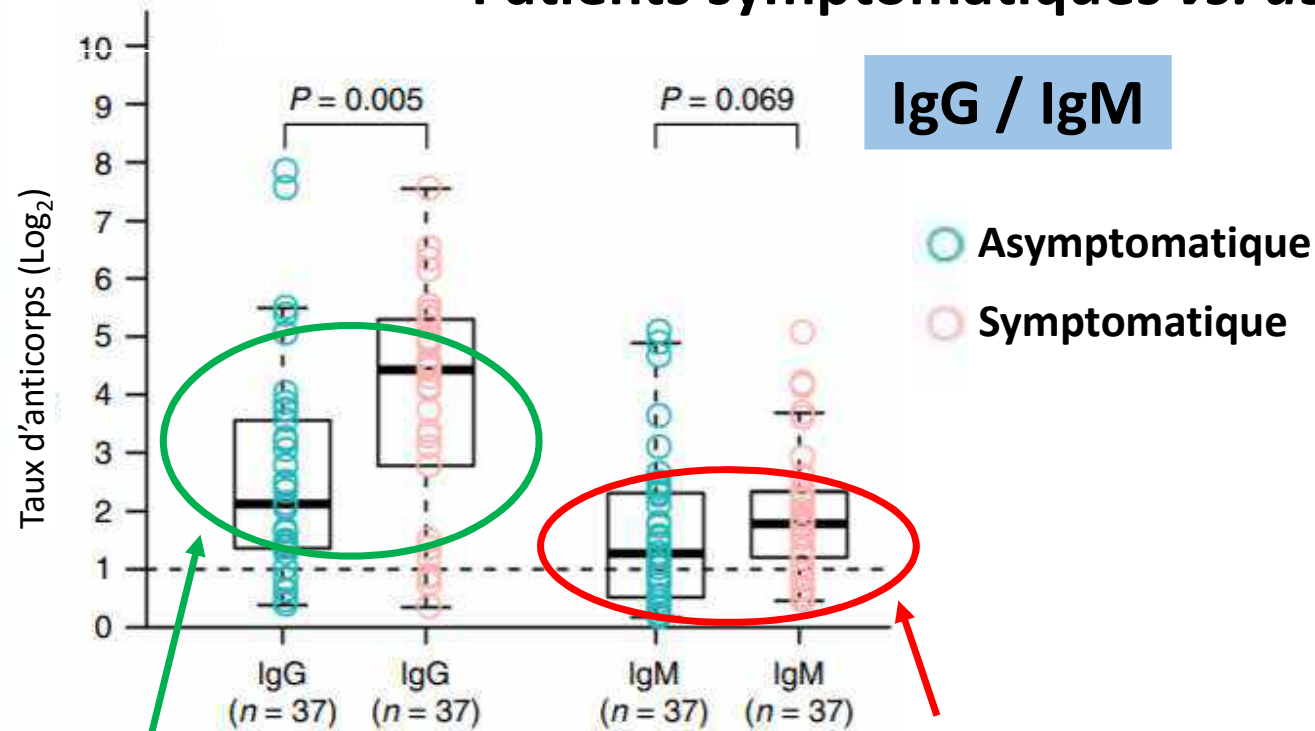
Même si l'excrétion virale semble être plus prolongée, elle **ne correspond pas** à l'infectiosité virale

9. Examens biologiques

Patients symptomatiques vs. asymptomatiques

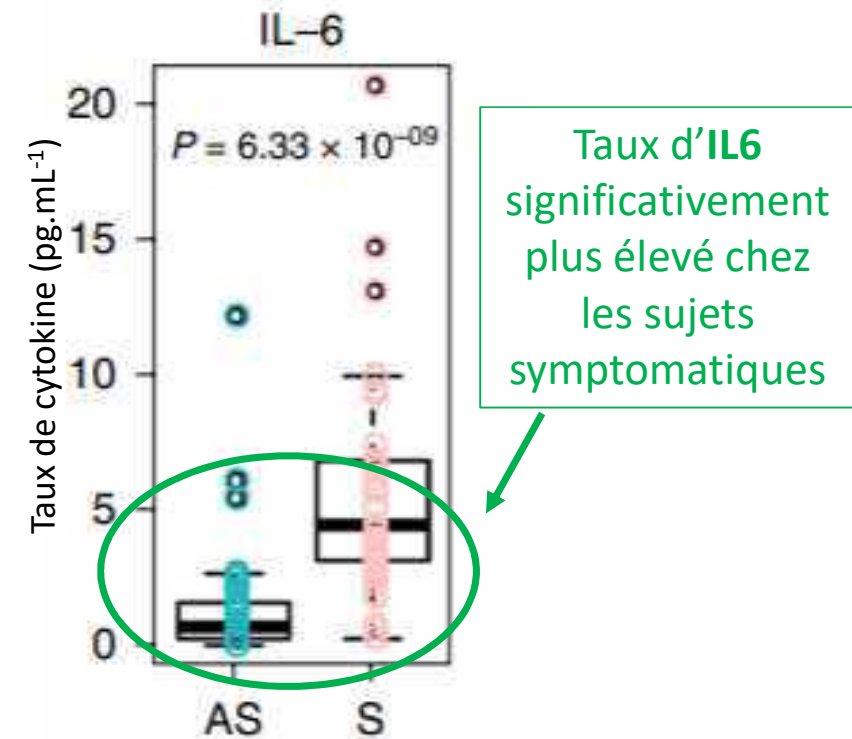
IgG / IgM

Sécrétion cytokine



Taux d'IgG significativement plus élevé chez les sujets symptomatiques

Pas de différence observée du taux d'IgM



10. Traitements

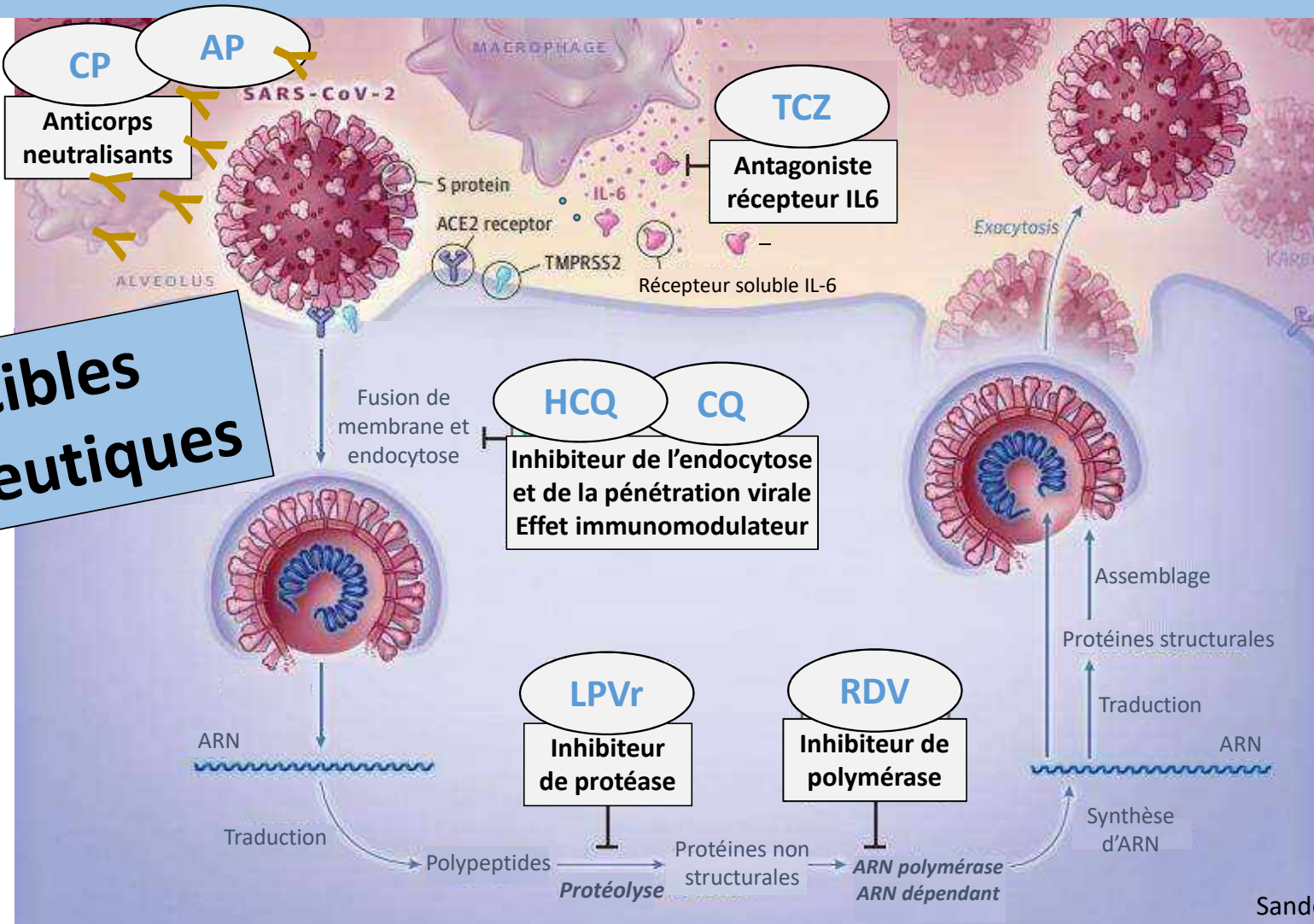
- Aucune molécule n'a fait la preuve de l'efficacité d'une **activité antivirale directe**
- Les **corticostéroïdes** ont montré une efficacité dans la prise en charge de certains patients
- Aucun vaccin n'est à ce jour disponible pour la prévention

Quelles classes thérapeutiques?

- **Antiviraux**
 - Remdesivir
 - *(Hydroxy)chloroquine*
 - *Lopinavir/ritonavir*
- **Immunomodulateurs**
 - Ac monoclonaux
 - **Corticostéroïdes** (dexaméthasone...)
- **Immunité passive**
 - Plasma de convalescent
 - Ac polyclonaux

Pas de bénéfice observé à la prescription de ces molécules

10. Traitements



AP: Ac polyclonaux
CT: Corticostéroïds
CP: Convalescent plasma
CQ: Chloroquine
HCQ: Hydroxychloroquine
LPVr: Lopinavir/ritonavir
RDV: Remdesivir
TCZ: Tocilizumab

10. Traitements

• Antiviraux

• Remdesivir (RDV):

- Inhibiteur de polymérase
- Activité *in vitro* : SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV
- Activité *in vivo* : SARS-CoV et MERS-CoV
- Données cliniques publiées SARS-CoV-2 ([cf diaporama COREB-REACTing](#))

Sheahan TP *et al.* Nat Commun 2020 Jan
Wang Y *et al.* Lancet 2020 Apr
Beigel JH *et al.* NEJM 2020 May
Spinner *et al.* JAMA 2020 Aug

• (Hydroxy)chloroquine

- Bloque l'entrée virale cellulaire (inhibition glycosylation acidification endosomale)
- Traitement antipaludéen
- Activité *in vitro* : SARS-CoV-2
- Données cliniques publiées SARS-CoV-2 ([cf diaporama COREB-REACTing](#))

Geleris J *et al.* NEJM 2020 Mar
Tang W *et al.* BMJ 2020 May
Boulware DR *et al.* NEJM 2020 May
Cavalcanti AB *et al.* NEJM 2020 Jul
Lane *et al.* Lancet Rheumatol 2020 Aug
Fiolet *et al.* Clin Microbiol Infect 2020 Aug

• Lopinavir/ritonavir (LPVr):

- Inhibiteur de protéase
- Activité *in vitro et in vivo*: SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV
- Données cliniques:
 - VIH-1: connues
 - MERS-CoV: essai en cours (Arabie Saoudite)
 - SARS-CoV-2: données publiées ([cf diaporama COREB-REACTing](#))

**Pas de bénéfice
observé à la
prescription de
ces molécules**

Chu CM *et al.* Thorax 2004 Mar
Arabi YM *et al.* Trials 2018 Jan
Cao B *et al.* NEJM 2020 May
Choy KT *et al.* Antiviral Res 2020 Jun

10. Traitements

• Immunomodulateurs

• Corticostéroïdes ➡ fort niveau de preuve

- Action anti inflammatoire
- Dexaméthasone, hydrocortisone
- Données cliniques publiées SARS-CoV-2 ([cf diaporama COREB-REACTing](#))

Fadel R *et al.* CID 2020 May
RECOVERY collaborative group NEJM 2020 Jul
Angus D *et al.* JAMA 2020 Sep
Sterne AC *et al.* JAMA 2020 Sep

• Tocilizumab (Anticorps monoclonal)

- Antagoniste récepteur soluble IL6
- Action sur l'orage cytokinique
- Données cliniques publiées SARS-CoV-2 ([cf diaporama COREB-REACTing](#))

Klopfenstein T *et al.* Med Mal Infect 2020 May
Somers EC *et al.* CID 2020 Jul
Mikulska M *et al.* Plos One 2020 Aug

• Immunité passive

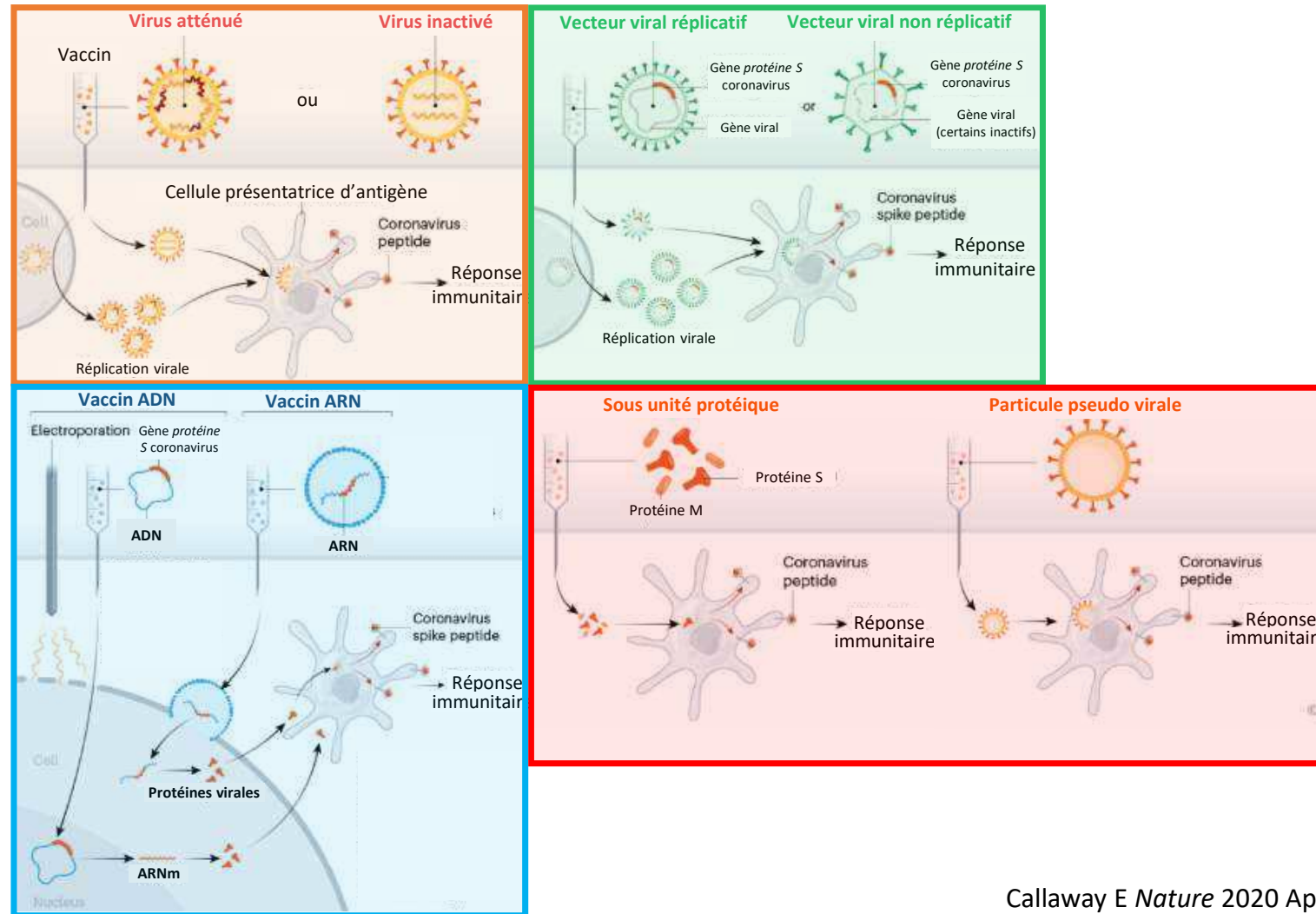
• Plasma de convalescent / anticorps polyclonaux

- SARS-CoV, MERS: traitement de sauvetage
- SARS-CoV-2:
 - Données *in vitro*: inhiberait l'entrée cellulaire et la réplication virale
 - Données cliniques publiées SARS-CoV-2 ([cf diaporama COREB-REACTing](#))

Soo YO *et al.* CMI 2004 Jul
Arabi Y *et al.* Springerplus 2015 Nov
Walls AC *et al.* Cell 2020 Mar
Ling Li *et al.* JAMA 2020 Jun
Joyner M *et al.* J Clin Invest 2020 Jun

10. Vaccins

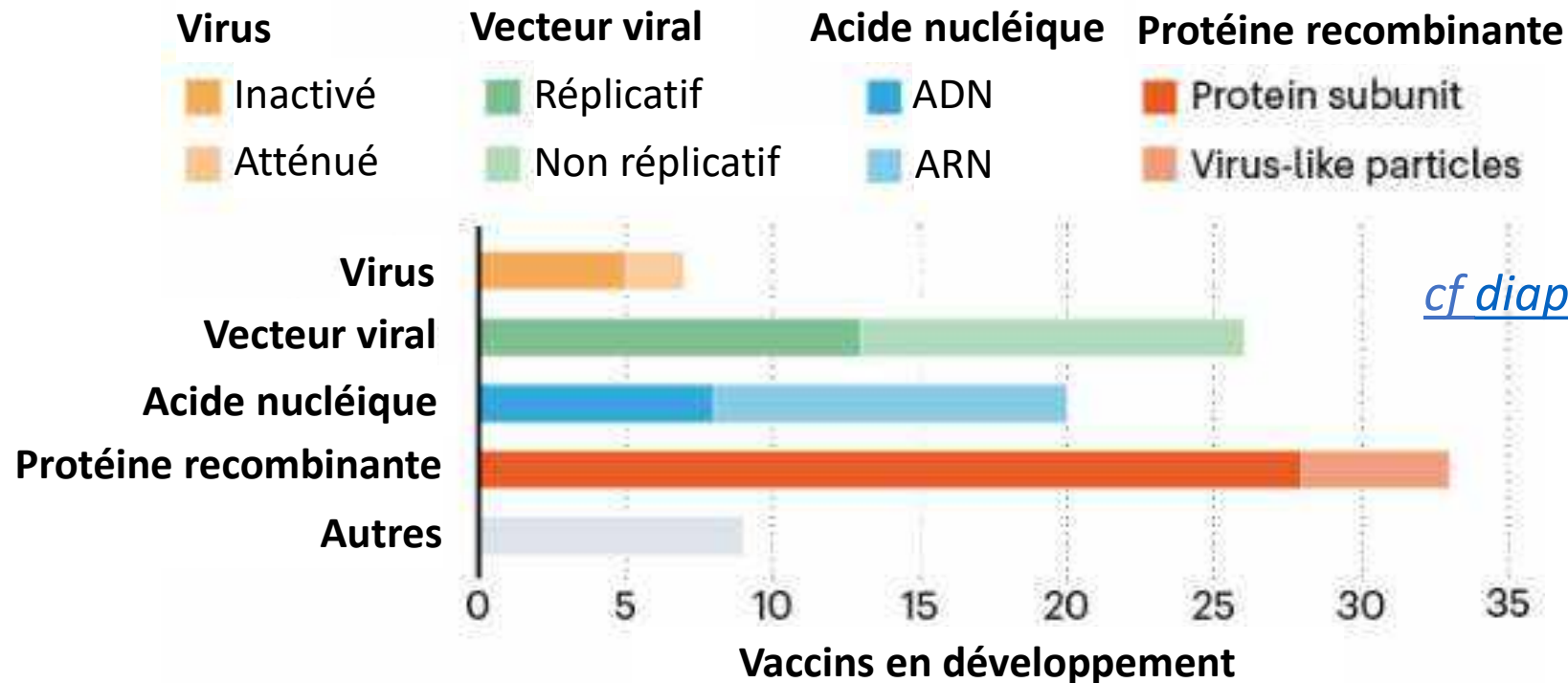
- **But:** exposer le système immunitaire à un antigène qui ne causera pas de maladie, mais sera capable de provoquer une réponse immunitaire (bloquer / tuer le virus)
- **Huit types de vaccins:**
 - **Virus** (inactivité, atténué)
 - **Vecteur viral** (réplicatif, non réplicatif)
 - **Acide nucléique** (ADN, ARN)
 - **Protéines recombinantes** (sous unité protéique, pseudo particule virale)



10. Vaccins

- 145 candidats vaccins en phase d'évaluation préclinique
- 35 candidats vaccins en cours d'évaluation clinique (9 septembre 2020)

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>



[cf diaporama COREB-REACTing](#)