

SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE À CORONAVIRUS 2 (COVID-19)

Rédacteur :

Pr Jean-Christophe Lega (Médecine Interne et Vasculaire, GHS)

Dr Sandrine Roux (Maladie Infectieuse, GHS et GHN)

Pr Christian Chidiac (Maladie Infectieuse, GHN)

Dr Nathalie Freymond (Pneumologie, GHS)

Pr Loïc Bousset (Radiologie, GHN)

Dr Maude Bouscambert-Duchamps (Virologie, GHN)

Pr Maurice Laville (Néphrologie, GHS)

Dr Quitterie Reynaud (Médecine Interne et Vasculaire, GHS)

25/03/2020
V2.5

HCL

HOSPICES CIVILS
DE LYON

www.chu-lyon.fr

DEFINITION

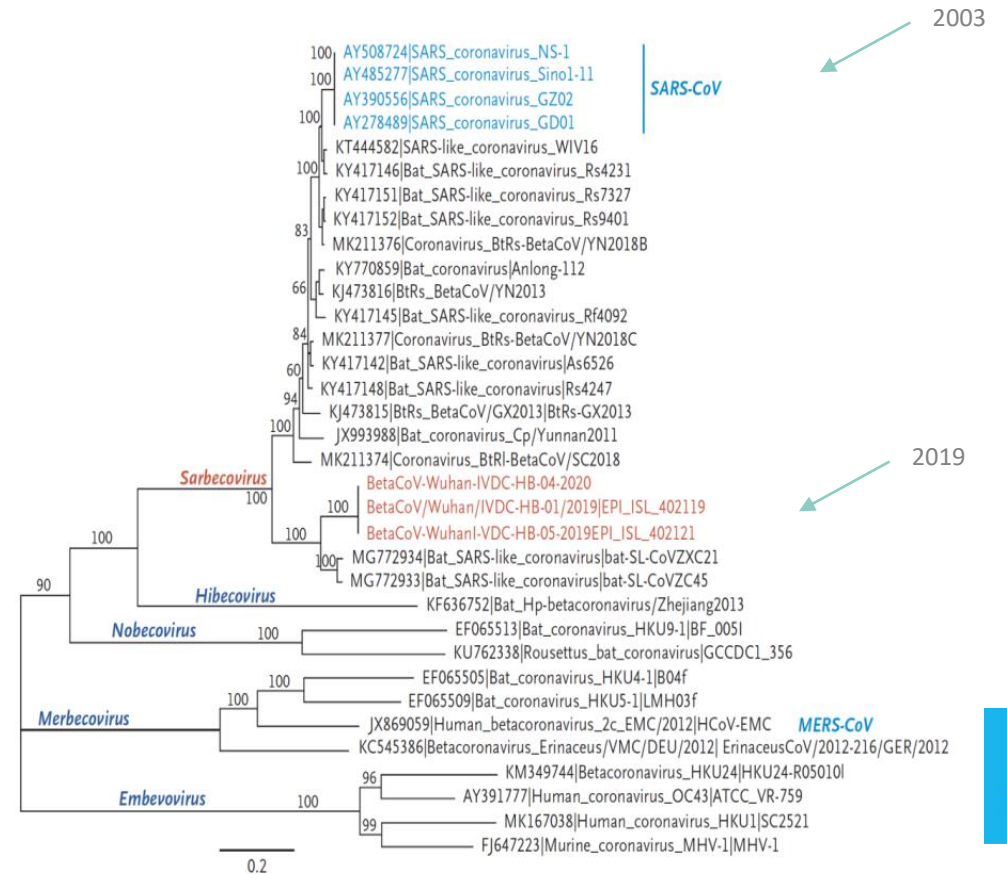
- Covid-19 (*coronavirus disease 2019*) : Dénomination OMS¹
- SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus 2) : Dénomination du Coronavirus Study Group du International Committee on Taxonomy of Viruses¹
- Virus de la famille des Coronaviridae à l'origine de l'épidémie de Covid-19

¹ Wu et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet 2020

VIROLOGIE

TAXONOMIE DES VIRUS

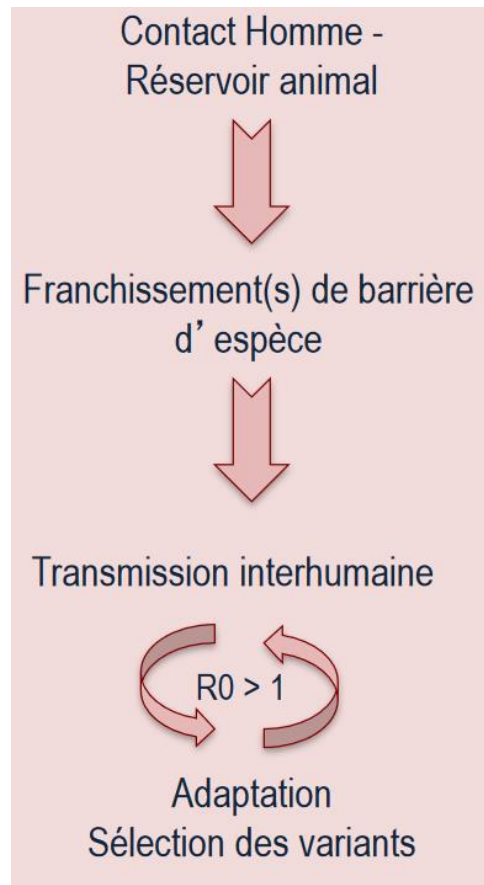
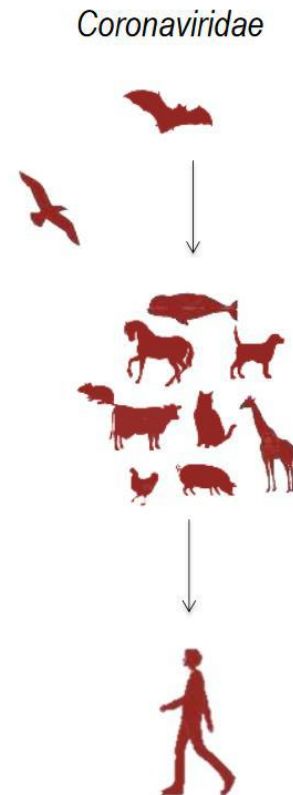
- Chez l'homme : 6 espèces de coronavirus connues
 - hCoV saisonniers: 229E, OC43, NL63, HKU1
 - CoV émergents à pathogénicité accrue
- Le SARS-CoV-2 partage
 - 80% d'identité génétique avec le SRAS-CoV (2003)
 - 96% d'identité avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)



VIROLOGIE

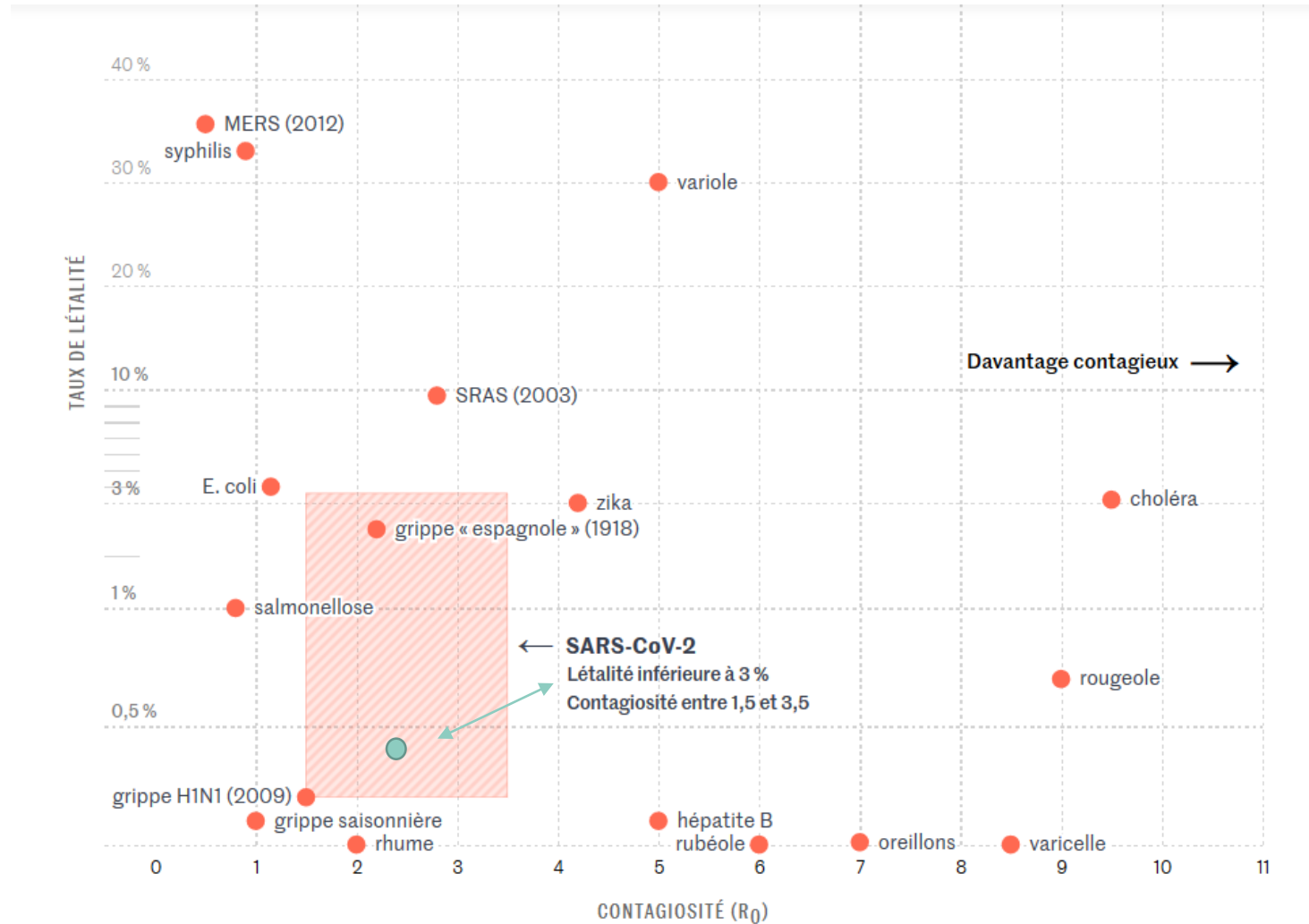
ORIGINE

- Hypothèse : zoonose, recombinaison génétique et adaptation à l'homme



EPIDEMIOLOGIE

CONTAGIOSITE ET LETALITE DU VIRUS



Source Le Monde, à partir des données OMS

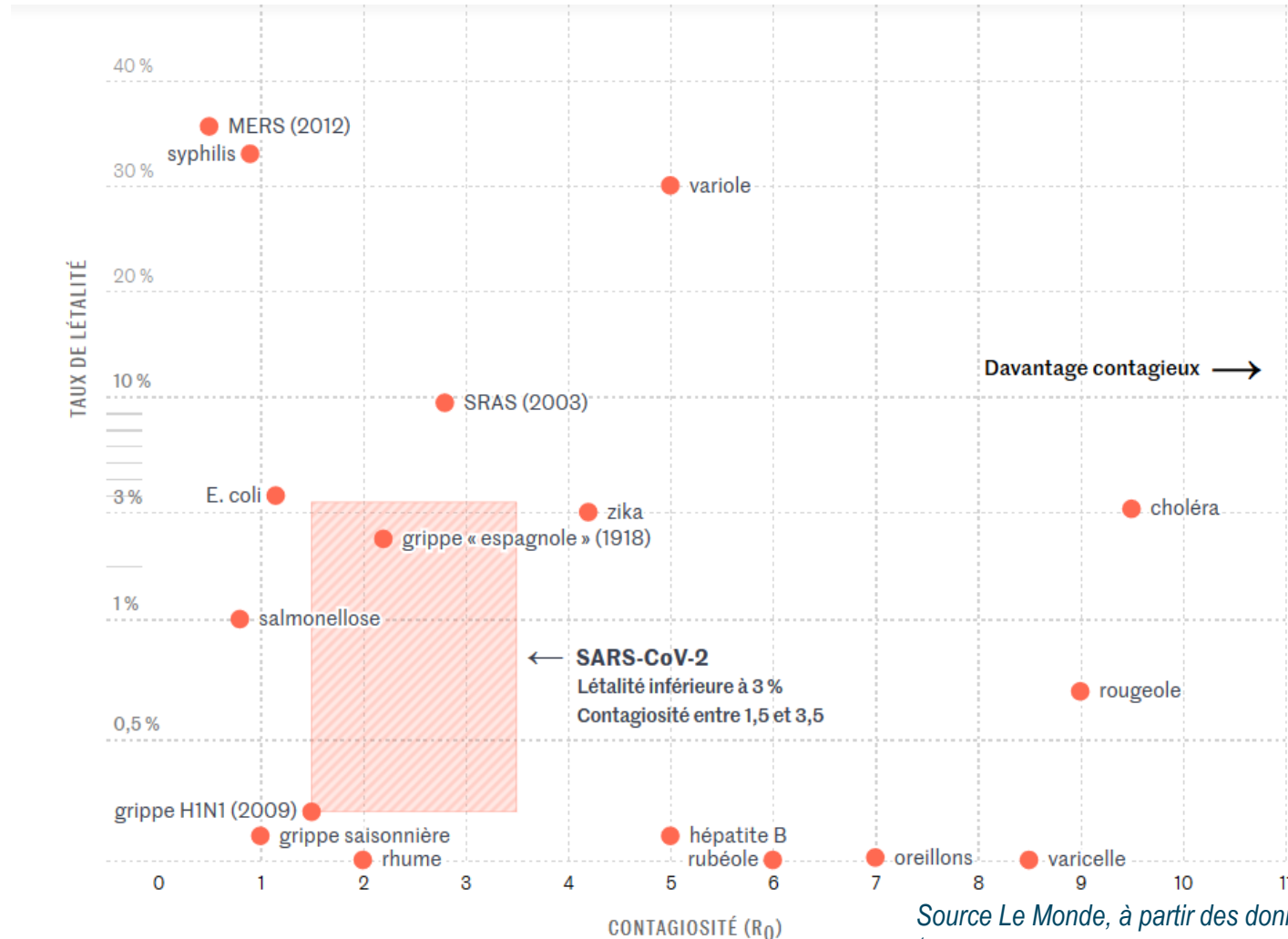
EPIDEMIOLOGIE

CONTAGIOSITE ET LETALITE DU VIRUS



Létalité mal connue : absence d'enquête sérologique en population générale

6



Contagiosité

R_0 : nombre d'individus infectés par un cas

$$R_{0\text{Covid-19}} = 2-3$$

Létalité

1-2%¹ chez les cas diagnostiqués
Possiblement plus basse (0,3-0,5%) en population générale

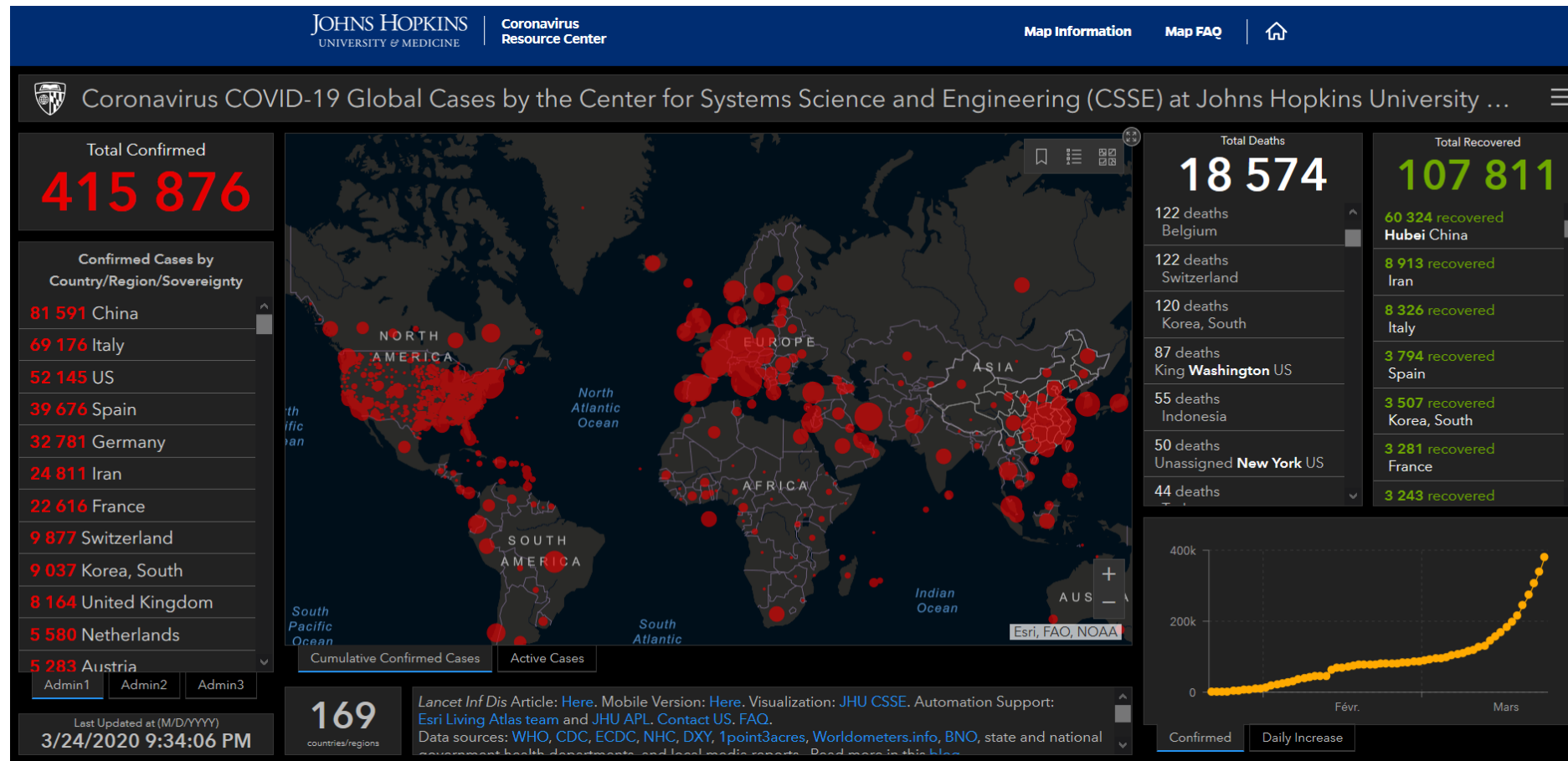
Source Le Monde, à partir des données OMS

¹ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

EPIDEMIOLOGIE

CORONAVIRUS COVID-19 GLOBAL CASES BY THE CENTER FOR SYSTEMS SCIENCE AND ENGINEERING (CSSE) AT JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (JHU)

7

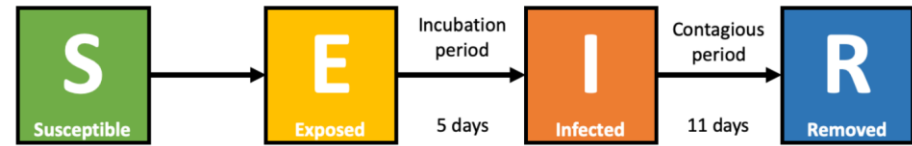


Accessible à <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
Capture d'écran en date du 24 mars 2020

EPIDEMIOLOGIE

MODELISATION DU BESOIN EN LITS EN FRANCE

- Modélisation compartimentale



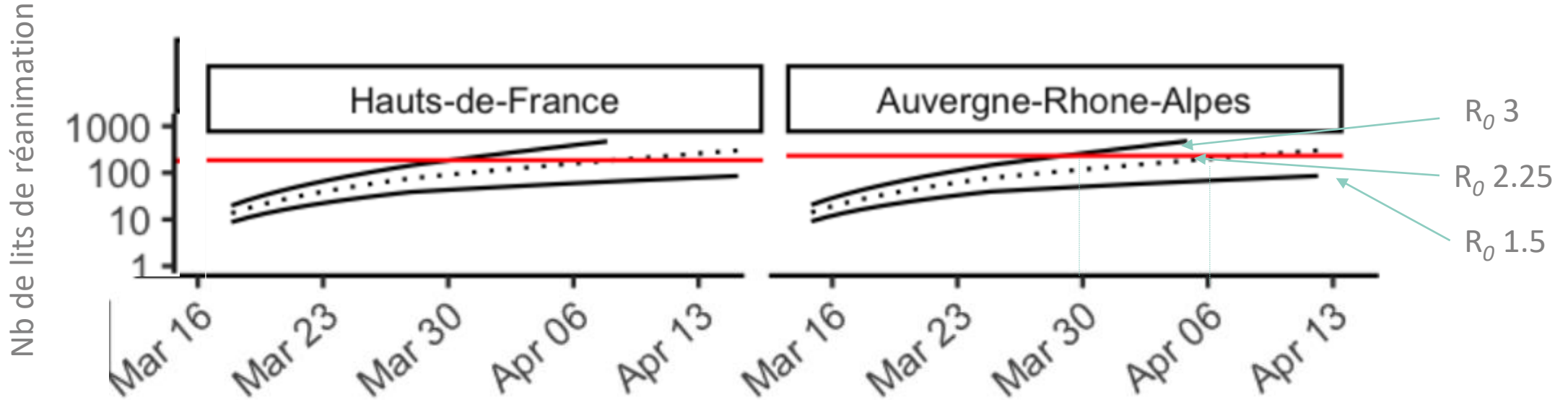
- Donnée utilisée

- Durée moyenne d'hospitalisation 14 jours
- Taux de mortalité selon âge, taux de recours à intubation extrapolé des publications
- Taux de contagiosité
 - Scenario 1 $R_0 = 1,5$,
 - Scenario 2 $R_0 = 2,25$
 - Scenario 3 $R_0 = 3$

EPIDEMIOLOGIE

💡 NB modélisation réalisée avec des données préconfinements

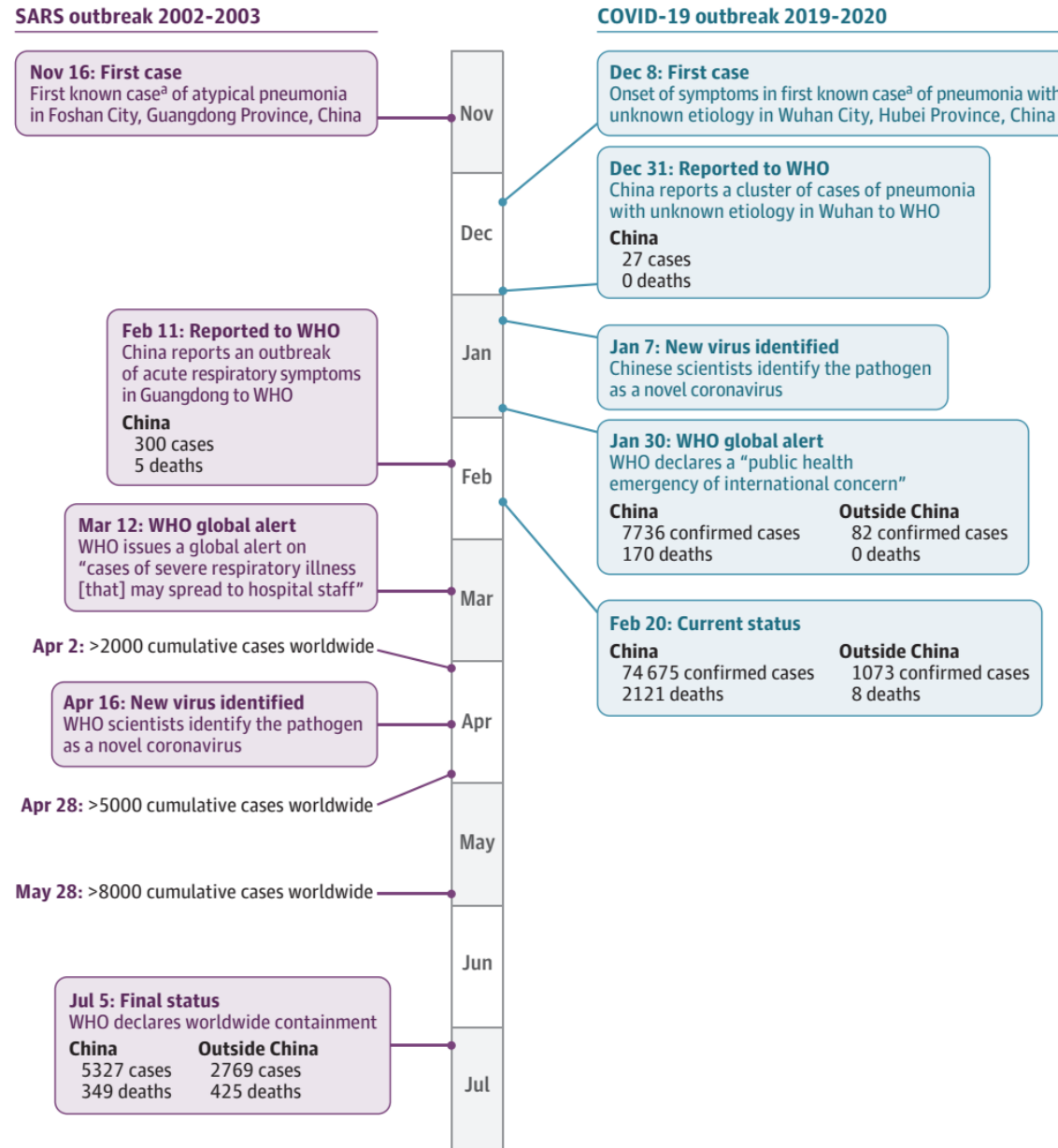
MODELISATION DU BESOIN EN LITS EN FRANCE



Saturation des lits de réanimation (≈ 1000 lits hors plan blanc) en AURA

- Si $R_0 = 2,25$: 6 avril
- Si $R_0 = 3$: 30 mars

COMPARAISON SRAS-CoV ET SRAS-COVID-19



Wu et al. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Lancet 2020

SEMIOLOGIE

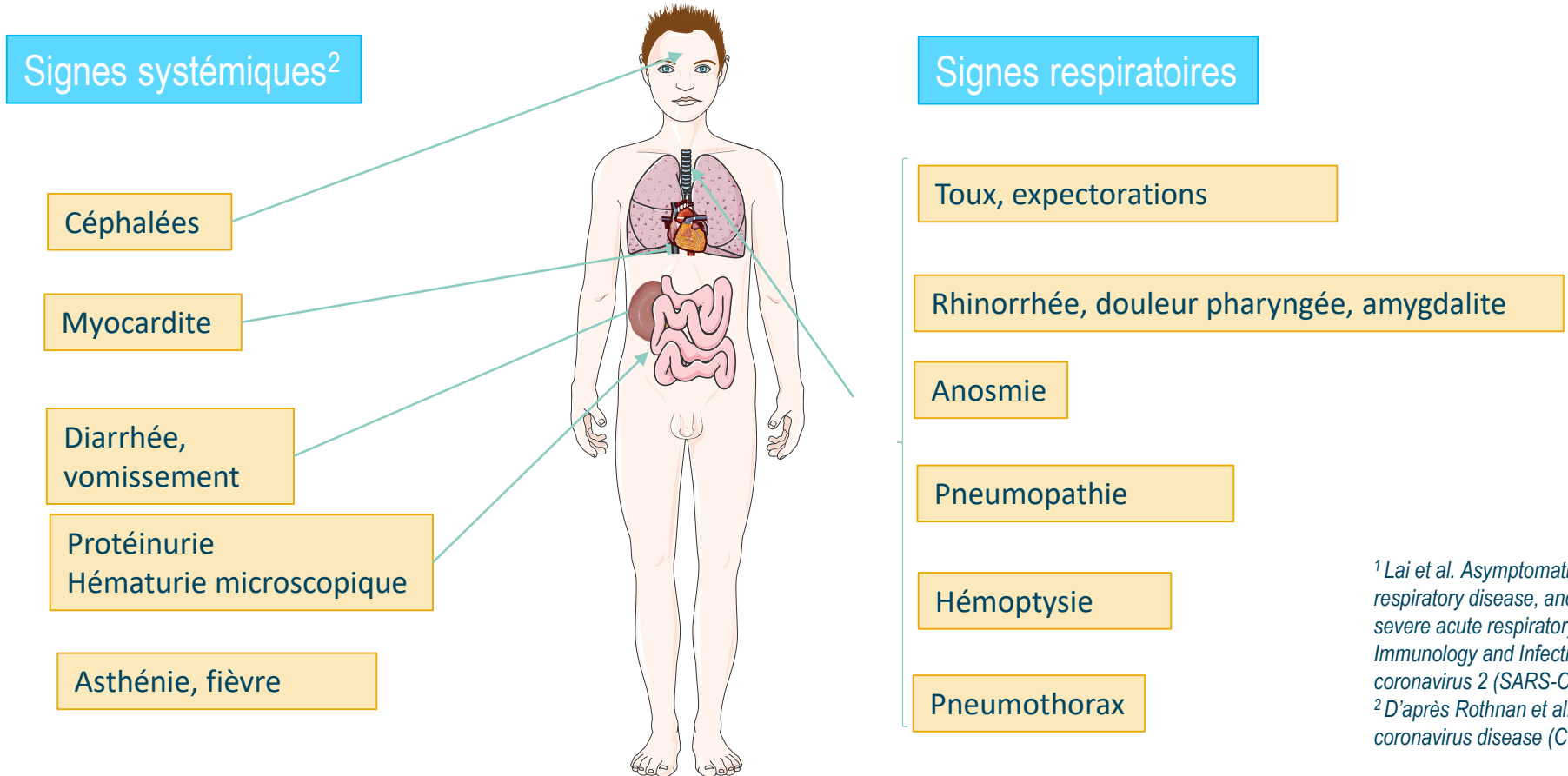
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

SIGNE CLASSIQUE

PRÉSENTATION TYPIQUE

- Cas asymptomatique possible¹
- Incubation : en moyenne 2-6 jours (maximum 2-14 jours)

💡 Manifestation cardiaques mal décrites (différentes des sepsis sévères ?)
Manifestations rénales en cours de description



¹ Lai et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* In press
² D'après Rothnan et al. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak *J Autoimmunity* 2020

SIGNE CLASSIQUE

SIGNES FREQUENTS (>10%)

- Incubation : en moyenne 2-6 jours (maximum 2-14 jours)
- Age médian : ≈50 ans, 40% de femmes

SIGNE CLASSIQUE

SIGNES FREQUENTS (>10%)

Signes cliniques	COVID-19
Fièvre	40% initialement 80% au suivi
Fièvre >39°	15%
Toux	80%
Asthénie	40%
Expectorations	30%
Dyspnée	30%
Douleur pharyngée	60%
Myalgie	15%
Céphalée	15%
Fièvre, toux et essoufflement	15%

SIGNE CLASSIQUE

SIGNES FREQUENTS (>10%)

💡 Tableau de virose avec moins de signes que la grippe

Signes cliniques	COVID-19	Grippe
Fièvre	40% initialement 80% au suivi	65%
Fièvre >39°	15%	
Toux	80%	65%
Asthénie	40%	50%
Expectorations	30%	40%
Dyspnée	30%	55%
Douleur pharyngée	60%	60%
Myalgie	15%	50%
Céphalée	15%	60%
Fièvre, toux et essoufflement	15%	

- Moins de :
- Céphalée
 - Myalgie
 - Dyspnée

Chenet et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Lancet 2020

Young et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore JAMA 2020

Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

Cox et al. Influenza Lancet 2020

SIGNE CLASSIQUE


💡 Tableau de virose avec moins de signes que la grippe

SIGNES NON FREQUENTS (<10%)

Signes cliniques	COVID-19	Grippe
Signes digestifs		
Diarrhée	5-10%	5%
Nausée-vomissements	5%	
Signes respiratoires		
Hémoptysie	5%	
Rhinorrhée	5%	60%
Pneumothorax	1%	
Signes généraux		
Sueurs	10%	45%
Signes cutanéomuqueux		
Rash	<1%	
Conjonctivite	<1%	15%
Adénopathies	<1%	15%

- Moins de :
- Rhinorrhée
 - Sueurs
 - ADP
 - Conjonctivite

MANIFESTATIONS RENALES

 Données en preprint, non revue par un comité de relecture

- Série de 710 patients consécutifs (NB évaluation sur BU)
 - Protéinurie 44%
 - Hématurie 27%
 - Augmentation de la créatininémie : 14%
 - Insuffisance rénale aigüe : mortalité augmentée HR 2,21 (IC95% 1,11-4,39)

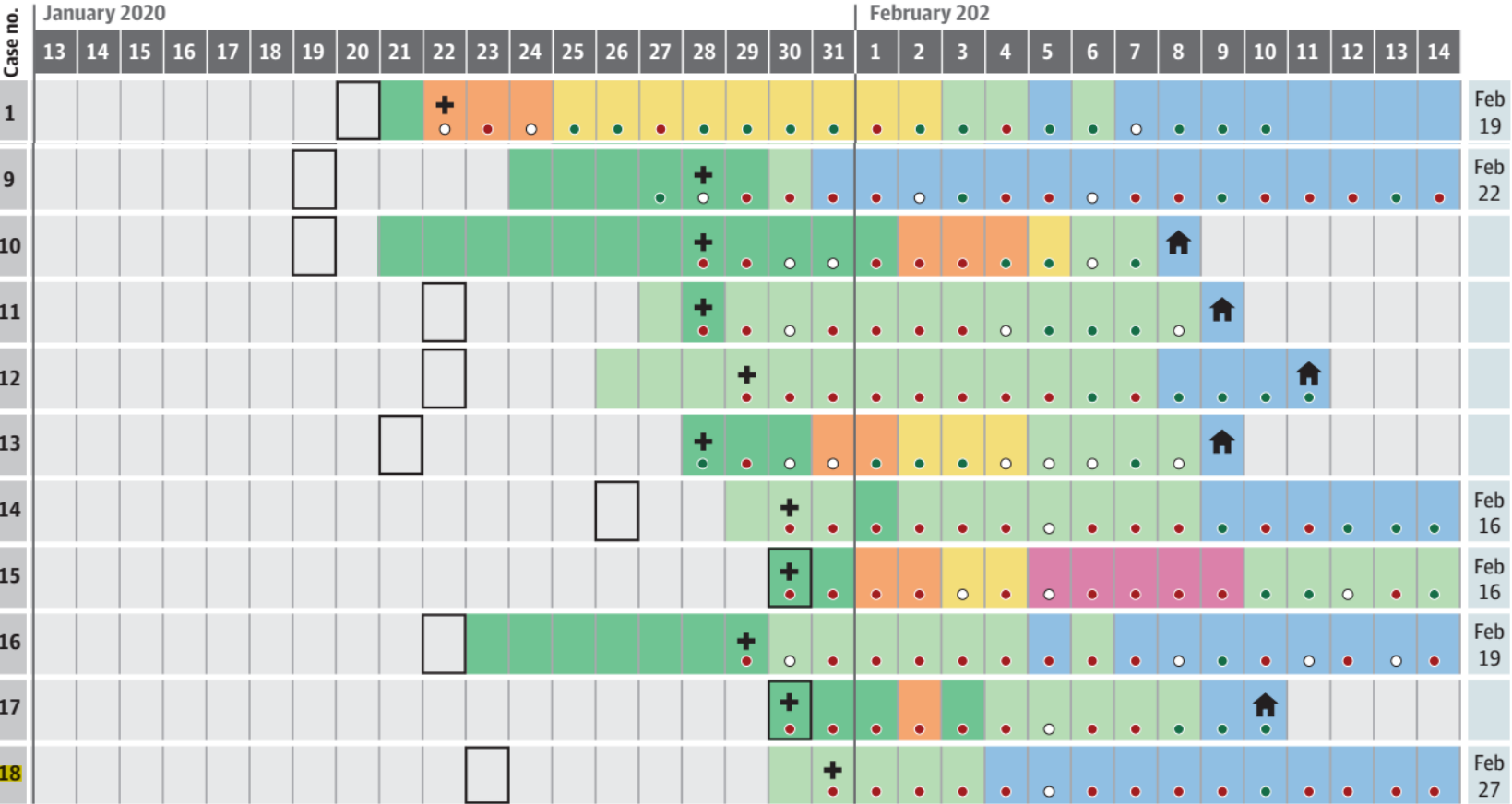
¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1.full.pdf+html>

The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys, *Kidney Int* [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30251-9/fulltext?mobileUi=0](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30251-9/fulltext?mobileUi=0)

SIGNE CLINIQUE

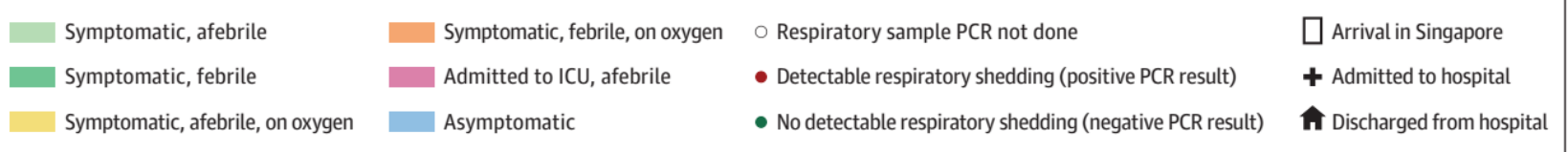
PRESENTATION CLINIQUE

💡 Co-association de signes mal connue




Fièvre en début milieu ou fin d'évolution

Guérison rapide possible



SIGNE CLINIQUE

SIGNES OU PRÉSENTATIONS ATYPIQUES

 Forme paucisymptomatique probablement sous-estimée

19

- Formes pauci ou asymptomatiques : >1%¹
- élévation des troponines dans 4-28%, myocardite²
- Diarrhées et vomissements inauguraux³
- Cytolyse hépatique massive dans les formes graves (ASAT 7590 U/L, ALAT 1445 U/L)⁴
- Pneumomédiastin spontané⁵

¹ Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team external icon. [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi

² Lippi et al. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis Progress in Cardiovascular Diseases 2020

³ Liu et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province Chinese Med J 2020

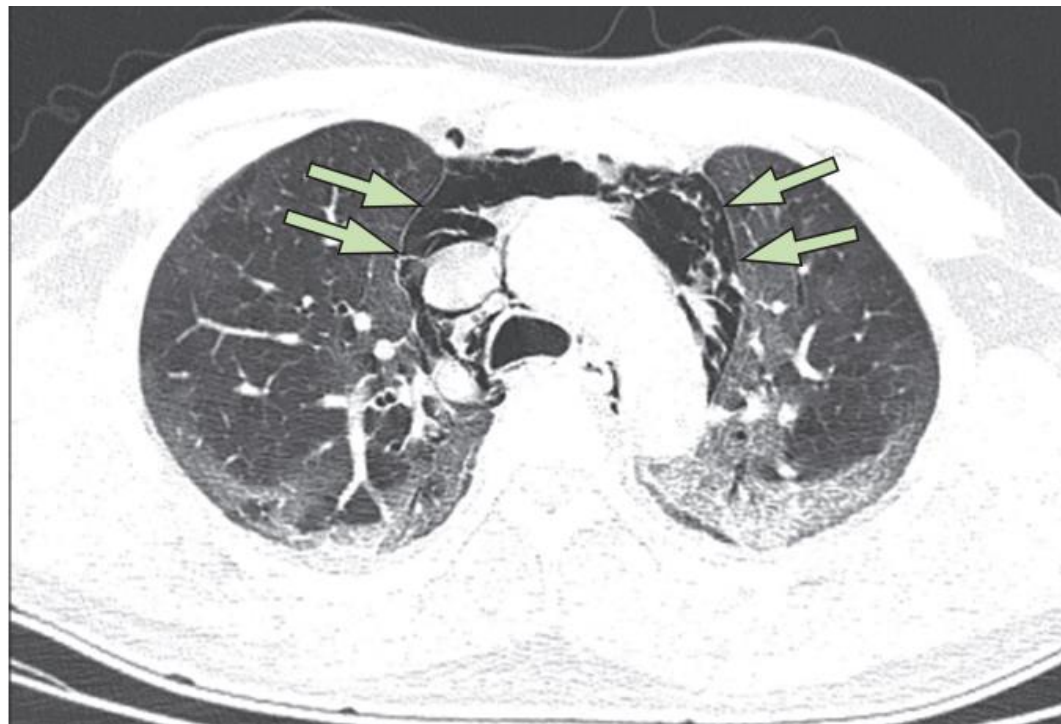
⁴ Xu et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int 2020

⁵ Zhou et al. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. Lancet Infect Dis 2020

SIGNE CLINIQUE


SIGNES OU PRÉSENTATIONS ATYPIQUES

- Pneumomédiastin spontané¹



SIGNE CLINIQUE

SIGNES OU PRÉSENTATIONS ATYPIQUES

 Forme paucisymptomatique probablement sous-estimée

21

- Formes pauci ou asymptomatiques : >1%¹
- élévation des troponines dans 4-28%, myocardite²
- Diarrhée et vomissements inauguraux³
- Cytolyse hépatique massive dans les formes graves (ASAT 7590 U/L, ALAT 1445 U/L)⁴
- Pneumomédiastin spontané⁵
- Hémoptysie inaugurale⁶

¹ Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team external icon. [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi

² Lippi et al. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis Progress in Cardiovascular Diseases 2020

³ Liu et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province Chinese Med J 2020

⁴ Xu et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int 2020

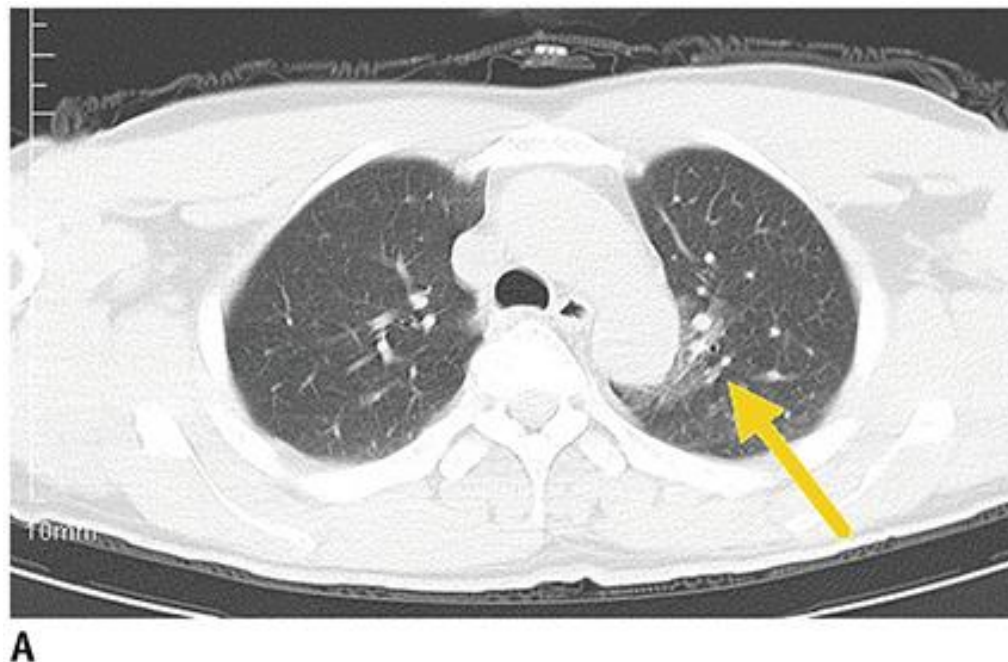
⁵ Zhou et al. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. Lancet Infect Dis 2020

⁶ Shi et al. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia with Hemoptysis as the Initial Symptom: CT and Clinical Features. Korean J Radiol. 2020

SIGNE CLINIQUE

SIGNES OU PRÉSENTATIONS ATYPIQUES


- Hémorragie intra-alvéolaire⁶



Opacité en verre dépoli compatible avec une hémorragie intra-alvéolaire

SIGNE CLINIQUE

SIGNES OU PRÉSENTATIONS ATYPIQUES

 Forme paucisymptomatique probablement sous-estimée


- Possibles formes atypiques chez les personnes âgées : chute, asthénie, entérite¹
- Anosmie brutale sans obstruction nasale : tropisme neurologique possible de COVID-19²
- Dysgueusie ou agueusie² :
 - Association avec anosmie
 - Participe probablement à la perte de poids des patients

¹ Signalement par gériatres et cas personnels aux HCL

² <https://www.snorl.org/category-acces-libre/alerte-anosmie-covid-19-20-mars-2020/>

SIGNE BIOLOGIQUE

BIOLOGIE DE ROUTINE

 Aucun signe sensible ou spécifique pour différencier d'une autre virose


 Non utilisé en pratique pour la stratification du risque

Signes biologiques	COVID-19
Lymphopénie	85%
Thrombopénie	40%
CRP >10 mg/L	60%
LDH >250	40%
Cytolyse hépatique	15%
Procalcitonine >0,5 ng/mL	5%
D-Dimères +	50%

DIAGNOSTIC

TEST BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIE

DIAGNOSTIC PAR RT-PCR

 Sensibilité imparfaite.
Isoler les cas suspects avec
PCR négative.

26

- Diagnostic porté sur une RT-PCR (*RNA-dependent RNA polymerase et gènes E*)^{1,2}
- La PCR peut être négative :
 - Si le prélèvement est mal fait (écouvillonnage nasopharyngé trop externe / acellulaire)
 - Les prélèvements oropharyngés sont moins performants que les nasopharyngés³
 - Si le prélèvement est trop précoce en l'absence de signes ORL⁴
 - *Dans une série de 258 patients avec ≥2 prélèvements oropharyngés, 41% des patients ayant une radio pulmonaire initiale pathologique avait une RT-PCR négative*⁵
 - En fonction de la sensibilité des kits de RT PCR utilisés

¹ Corman et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020

² Institut Pasteur, Paris. Protocol : Real-Time RT-PCR Assays for the Detection of SARS-CoV-2. Institut Pasteur, Paris, France; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2. Accessed March 24, 2020.

³ Holshue, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, N Eng J Med, 2020

⁴ Patlas MN COVID-19: What Can We Learn From Stories From the Trenches? Can Assoc Radiol J. 2020

⁵ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

CONTAMINATION DES LIQUIDES BIOLOGIQUES

 Transmission fécale
théoriquement possible

- 1070 prélèvements chez 205 patients¹

Liquide ou prélèvement	Positivité de la PCR
LBA	94%
Expectorations	72%
Ecouvillonnage laryngé	32%
Selles	29%
Sang	1%
Urine	0%

- COVID-19 détectable jusqu'au décès²


¹ Wang et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens JAMA 2020

² Zhou et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lancet 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

- Sensibilité 60%¹
- Non systématique (diagnostic différentiel)


 Manque de sensibilité.
Utile pour l'évaluation initiale et le pronostic.

Signes radiologiques	Fréquence
Verre dépoli	20%
Condensation localisée	30%
Condensation bilatérale	40%
Syndrome interstitiel	5%

¹ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

 Aucun signe sensible ou spécifique

Patient de 77 ans
Tableau épidémique
(famille, club de boule)
Asthénie fébrile
Crépitants poumon droit
COVID-19 +

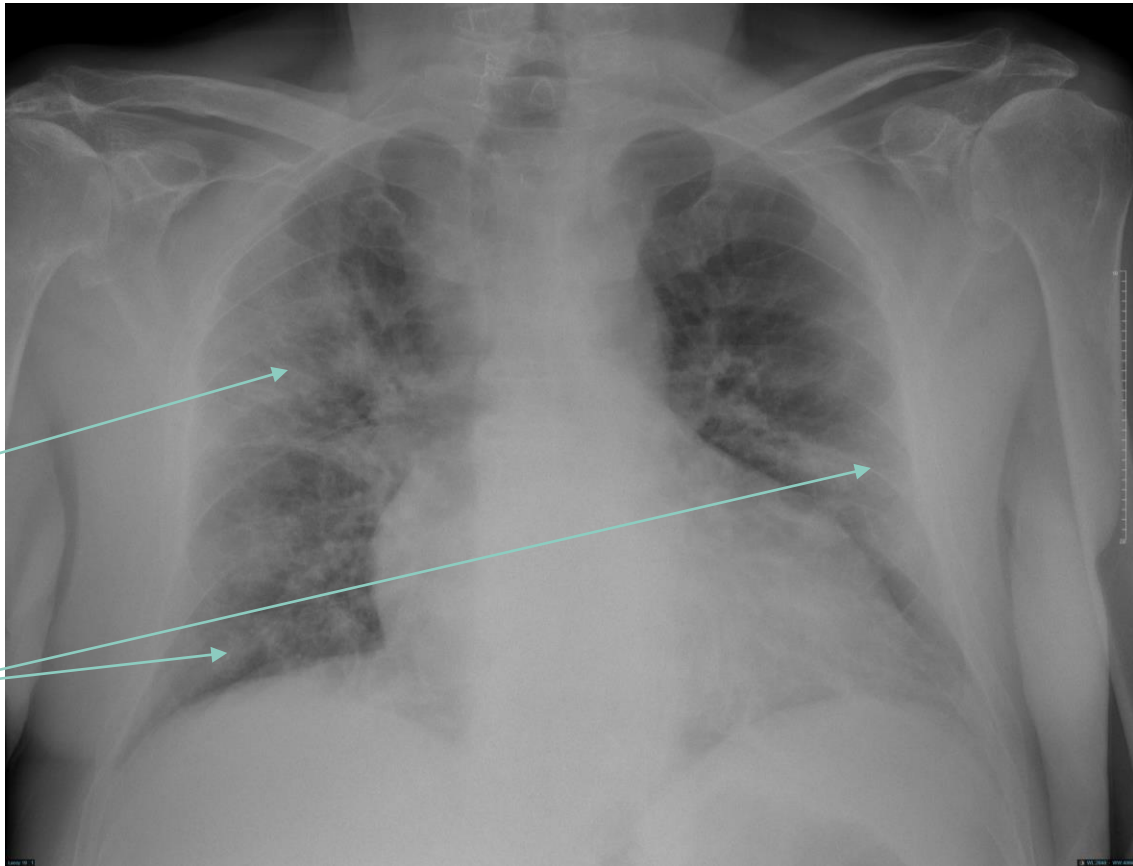



Tableau de PFLA du LSD

Condensations alvéolaires bilatérales

SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE

 Très sensible, mais non spécifique

30

- Sensibilité 97%, spécificité 25%¹
- Permet de redresser le diagnostic chez 33% des patients avec RT-PCR négative²
- Anomalies similaires aux autres pneumopathies virales³ : bilatéral, inférieur et périphérique
- Signes radiologiques maximaux à J10⁴

¹ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

² Patlas MN COVID-19: What Can We Learn From Stories From the Trenches? Can Assoc Radiol J. 2020

³ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

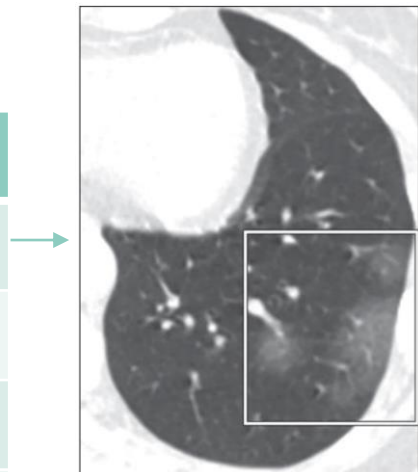
⁴ Pan et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE

💡 Très sensible, mais non spécifique

Signes radiologiques ^{1,3}	Fréquence
Verre dépoli	55%
Condensation localisée	40%
Condensation bilatérale	50%
Syndrome interstitiel	15%
Syndrome réticulaire et verre dépoli	55%
Ligne sous-pleurale	35%



¹ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

² Patlas MN COVID-19: What Can We Learn From Stories From the Trenches? Can Assoc Radiol J. 2020

³ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

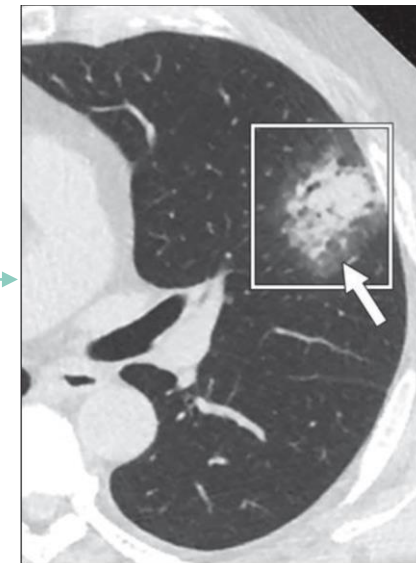
⁴ Pan et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE

💡 Très sensible, mais non spécifique

Signes radiologiques ^{1,3}	Fréquence
Verre dépoli	55%
Condensation localisée	40%
Condensation bilatérale	50%
Syndrome interstitiel	15%
Syndrome réticulaire et verre dépoli	55%
Ligne sous-pleurale	35%



¹ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

² Patlas MN COVID-19: What Can We Learn From Stories From the Trenches? Can Assoc Radiol J. 2020

³ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

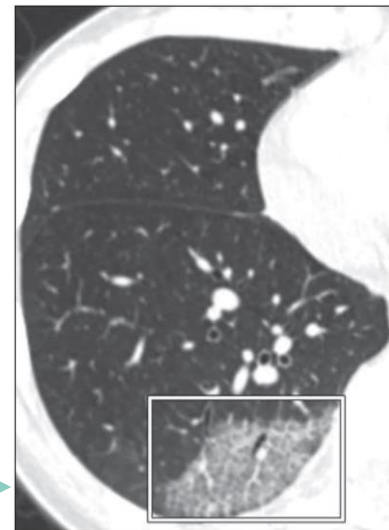
⁴ Pan et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE

💡 Très sensible, mais non spécifique

Signes radiologiques ^{1,3}	Fréquence
Verre dépoli	55%
Condensation localisée	40%
Condensation bilatérale	50%
Syndrome interstitiel	15%
Syndrome réticulaire et verre dépoli	55%
Ligne sous-pleurale	35%



¹ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

² Patlas MN COVID-19: What Can We Learn From Stories From the Trenches? Can Assoc Radiol J. 2020

³ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

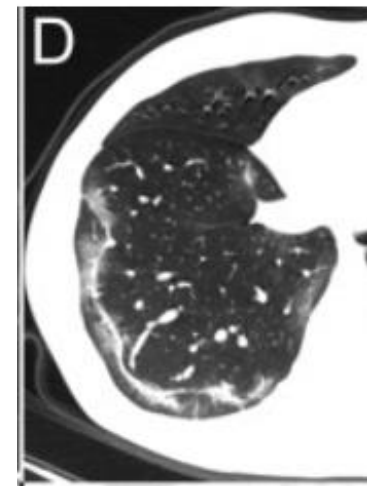
⁴ Pan et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE

💡 Très sensible, mais non spécifique

Signes radiologiques ^{1,3}	Fréquence
Verre dépoli	55%
Condensation localisée	40%
Condensation bilatérale	50%
Syndrome interstitiel	15%
Syndrome réticulaire et verre dépoli	55%
Ligne sous-pleurale	35%



¹ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

² Patlas MN COVID-19: What Can We Learn From Stories From the Trenches? Can Assoc Radiol J. 2020

³ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

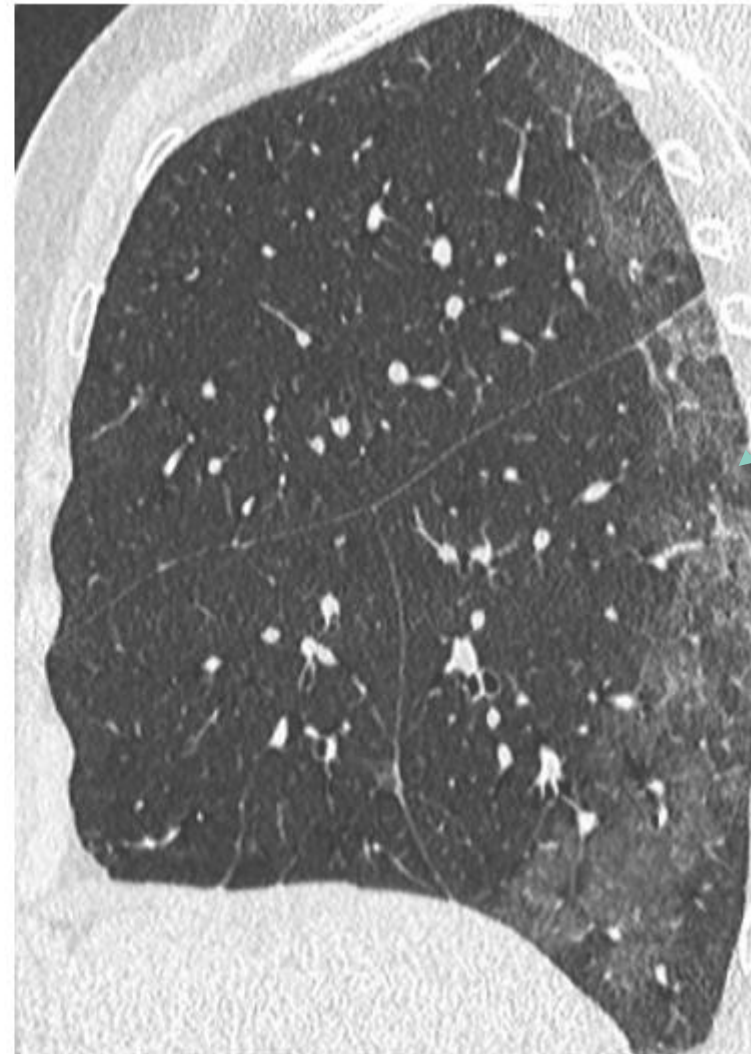
⁴ Pan et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020

SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE



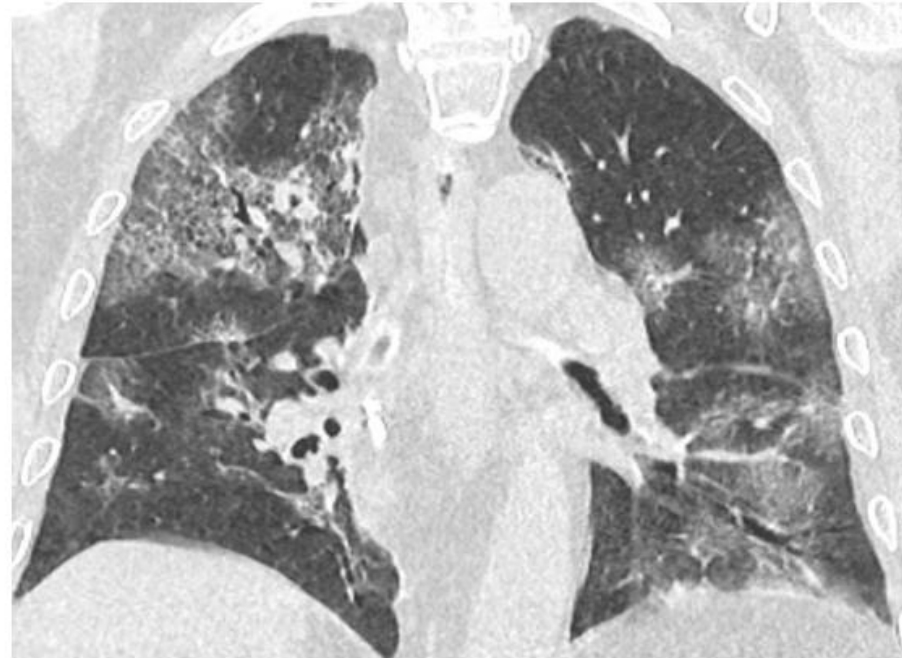
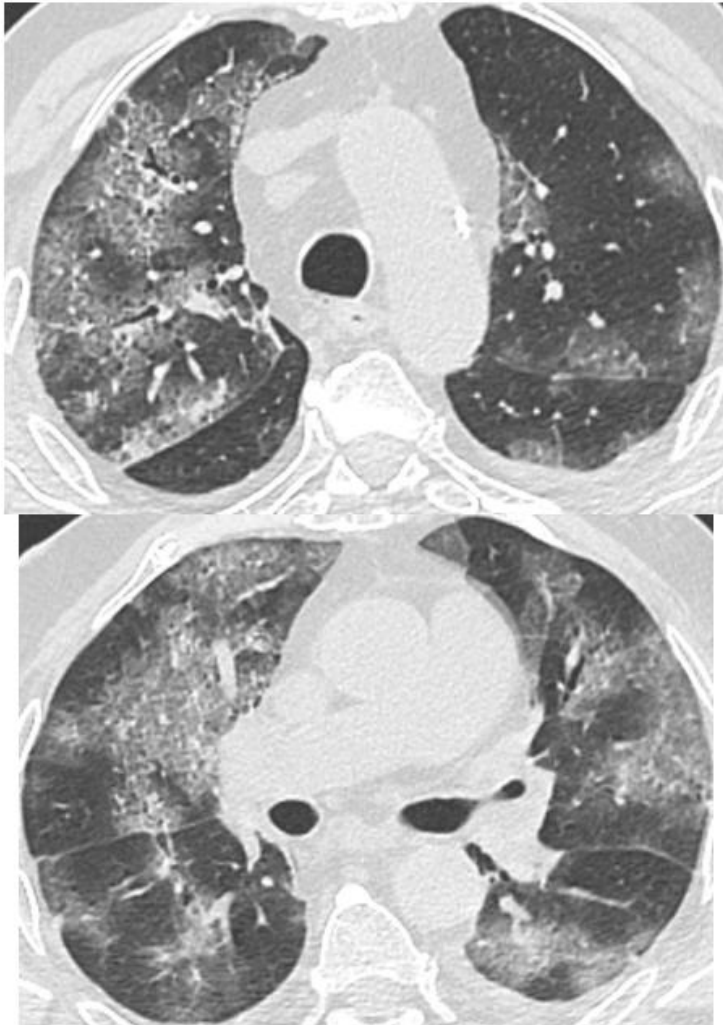
Aspect typique initial :
Atteinte bilatérale à type
de verre dépoli
périphérique sous
pleural



Evocateur mais
non
pathognomonique

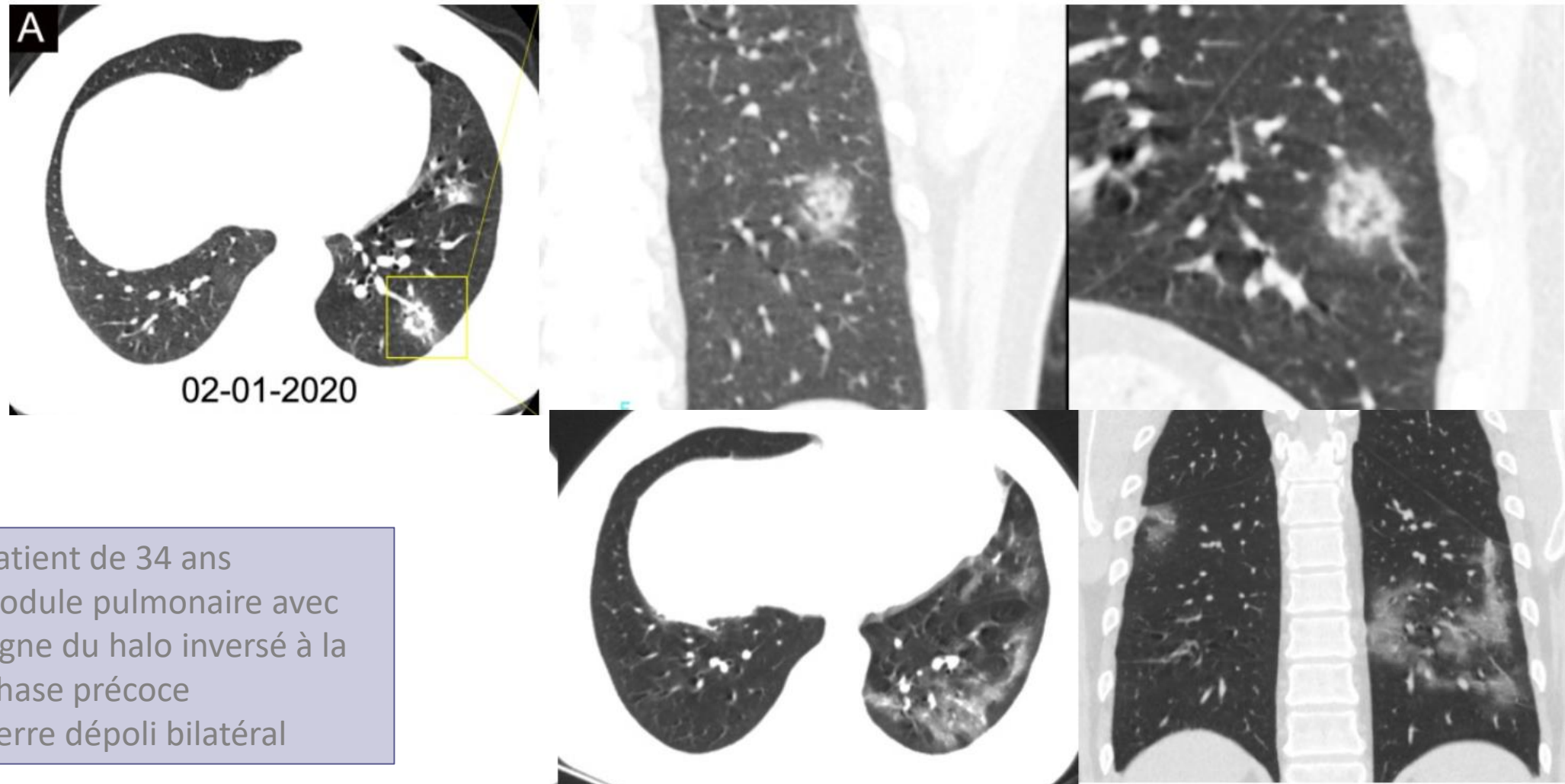
SIGNE RADIOLOGIQUE

SCANNER THORACIQUE



Verre dépoli extensif avec
réticulations intra lobulaires
réalisant un aspect de crazy-paving
Le crazy-paving est vu dans les
formes plus sévères de l'infection

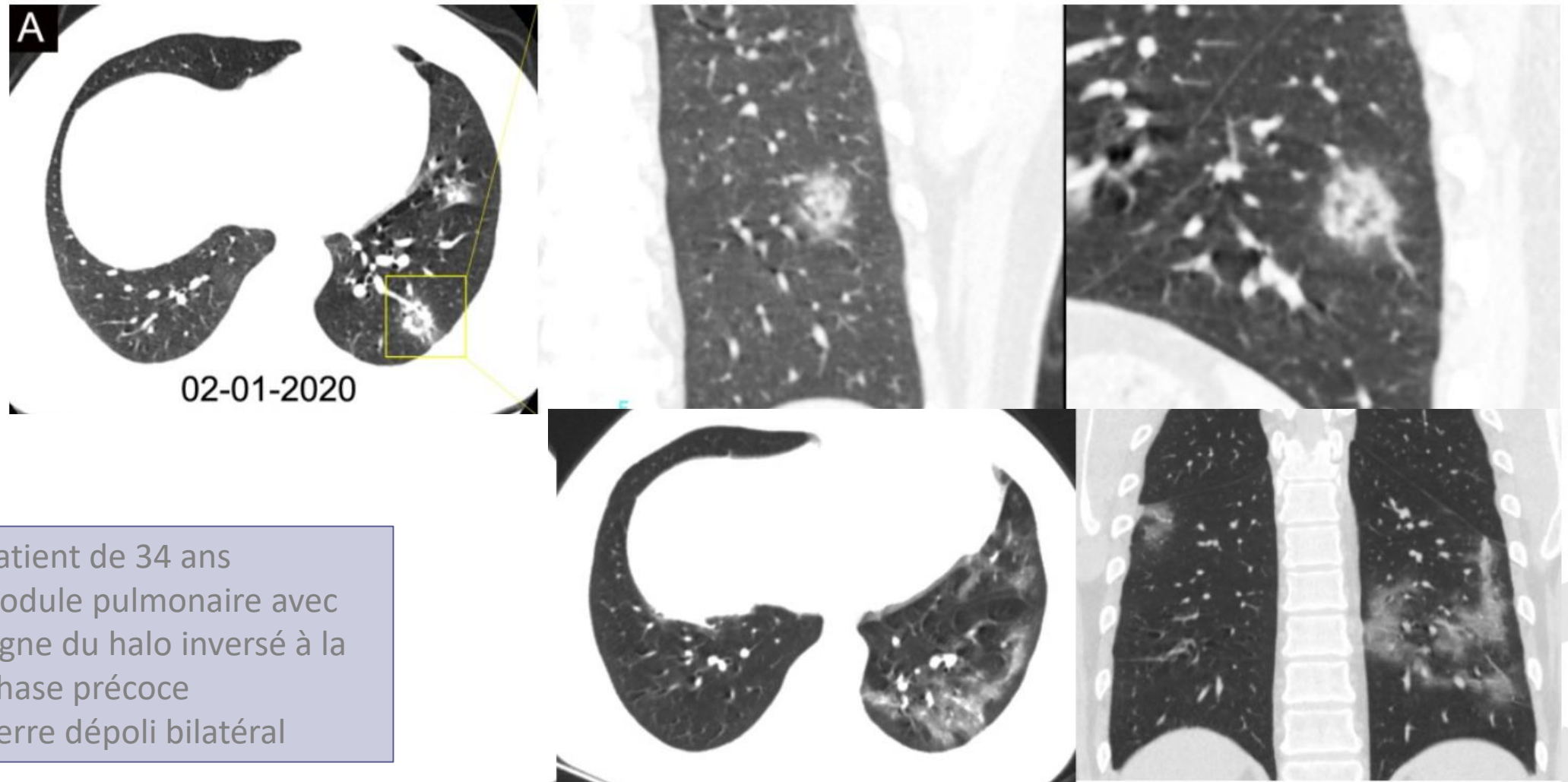
SIGNE RADIOLOGIQUE



Patient de 34 ans
Nodule pulmonaire avec
signe du halo inversé à la
phase précoce
Verre dépoli bilatéral

¹Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

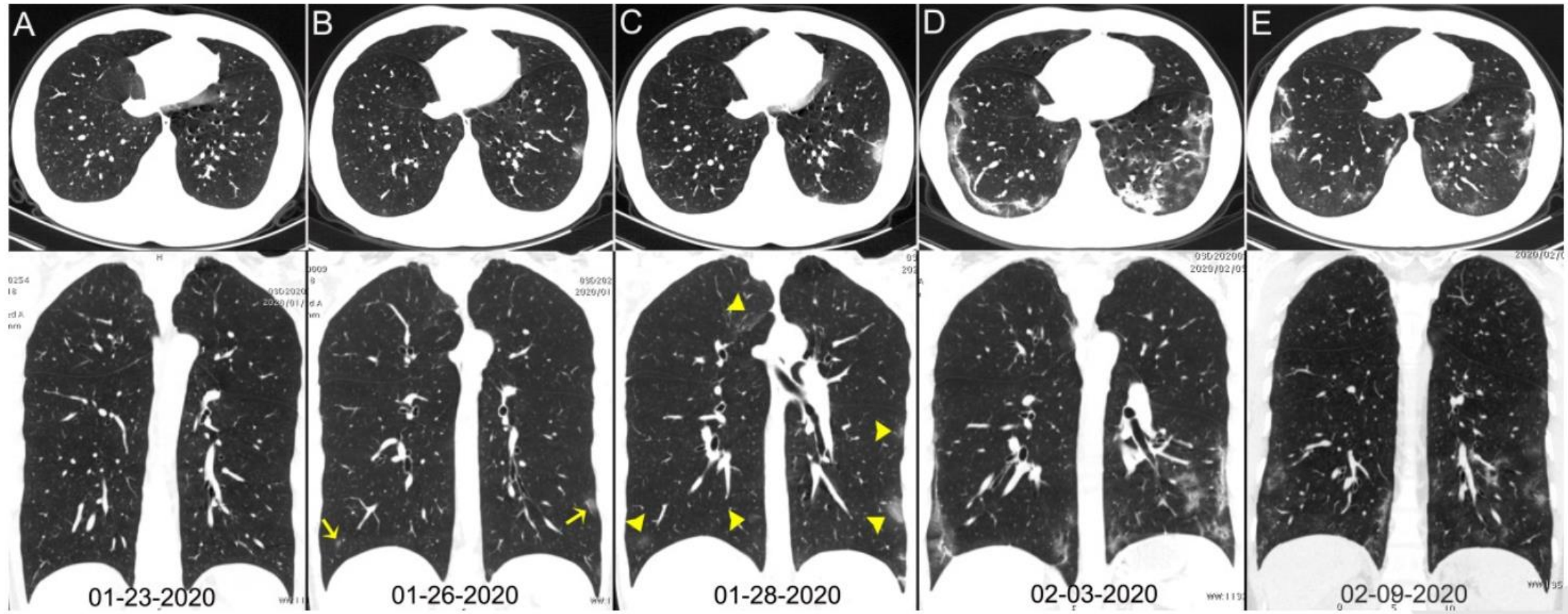
SIGNE RADIOLOGIQUE



Patient de 34 ans
Nodule pulmonaire avec
signe du halo inversé à la
phase précoce
Verre dépoli bilatéral

¹Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

EVOLUTION RADIOLOGIQUE



Scanner normal

Verre dépoli

Majoration du verre dépoli

Opacité mixte et condensation sous-pleurale

Verre dépoli et pneumopathie organisée

J0

J3

J5

J8

J14

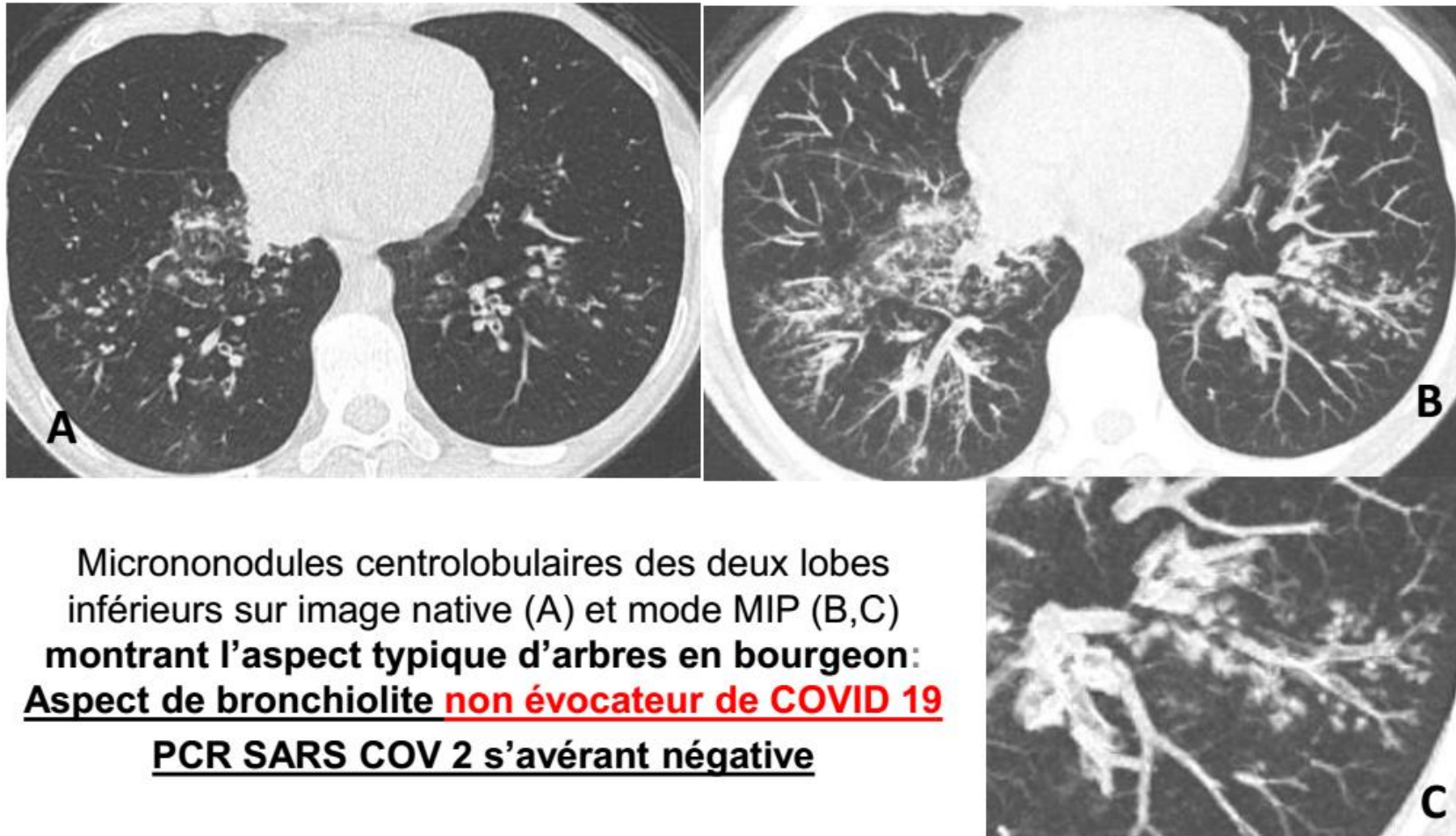
¹ Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020

RADIOLOGIE

SCANNER NON EVOCATEUR DE SARS-COV 2

40

Patiente de 40 ans asthmatique avec toux fébrile, rhinorrhée, odynophagie



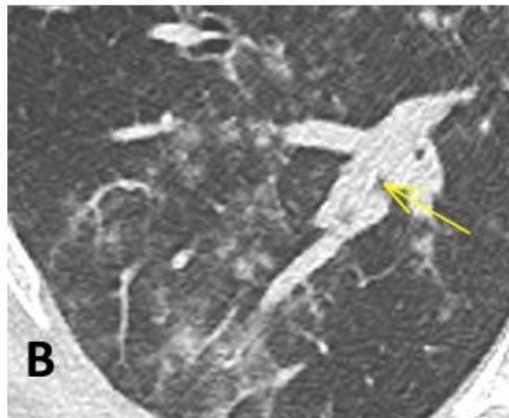
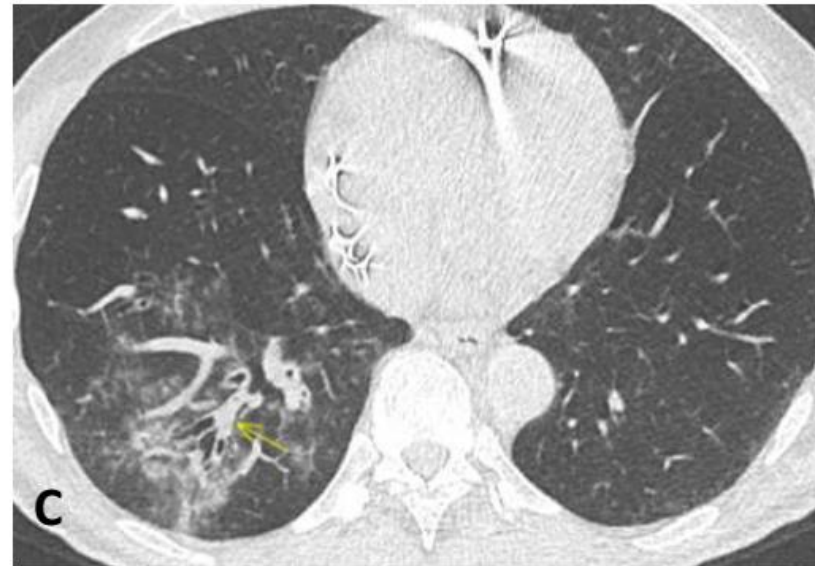
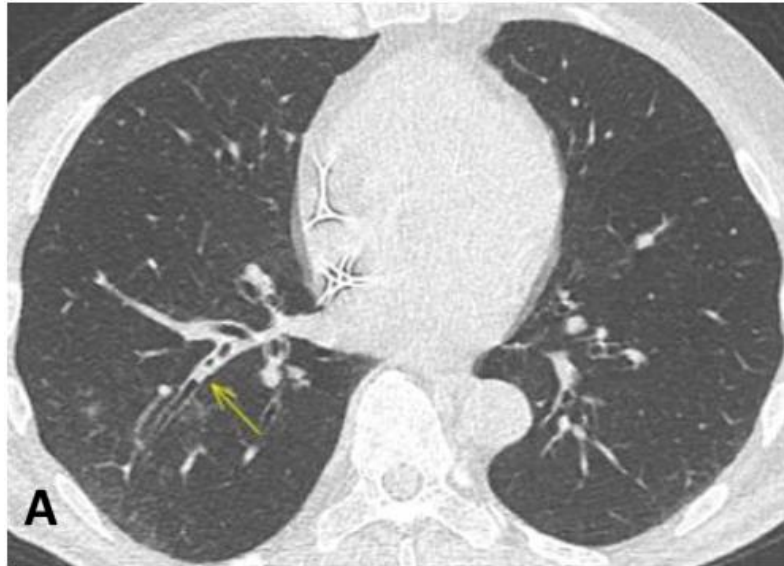
Micronodules centrolobulaires des deux lobes inférieurs sur image native (A) et mode MIP (B,C) montrant l'aspect typique d'arbres en bourgeon: **Aspect de bronchiolite non évocateur de COVID 19**
PCR SARS COV 2 s'avérant négative

RADIOLOGIE

SCANNER NON EVOCATEUR DE SARS-COV 2

Patient de 73 ans, suspicion de pneumopathie avec radiographie du thorax négative

41



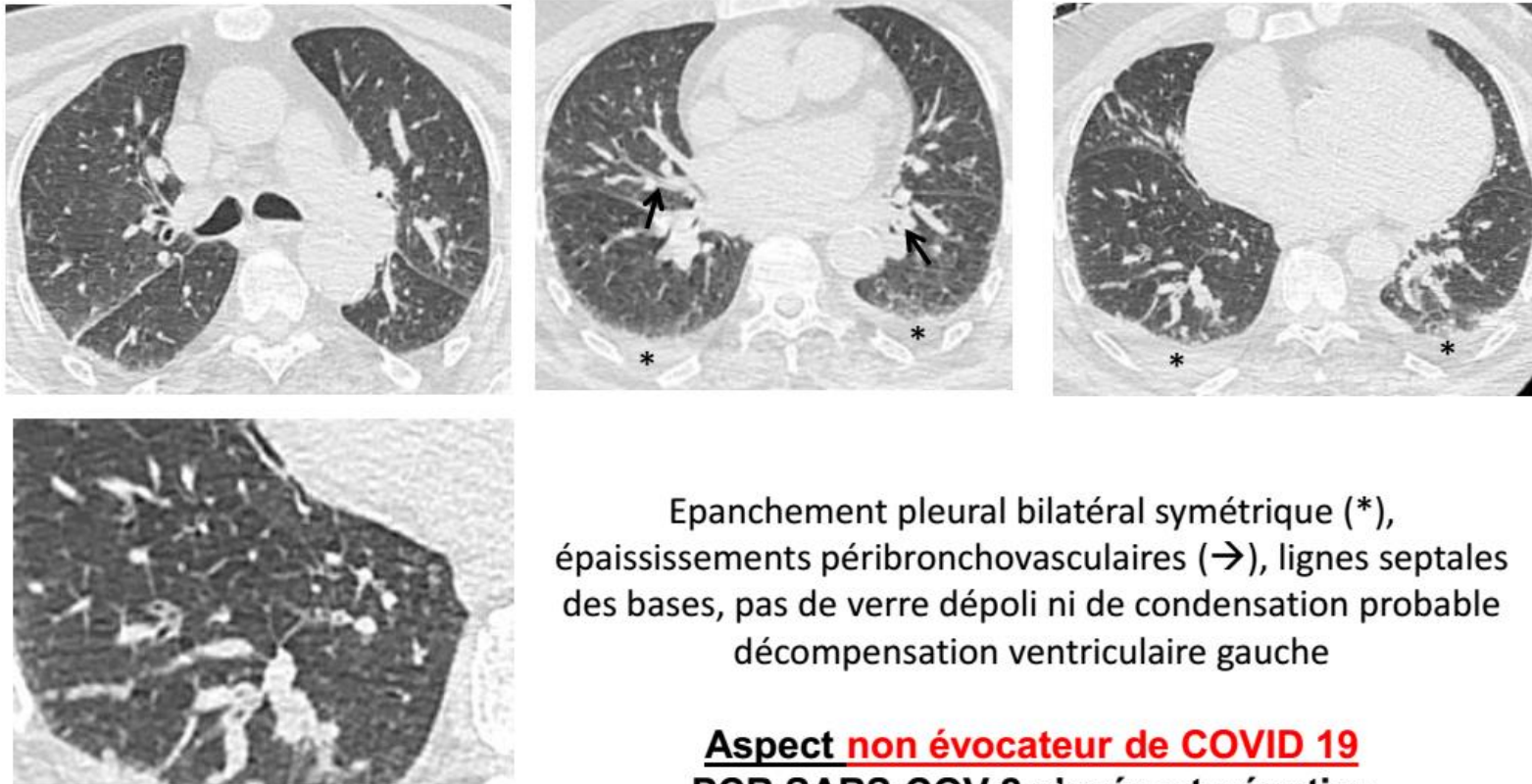
Impactions mucoides avec comblement des lumières bronchiques (flèches) et nodules flous centrolobulaires (B) et verre dépoli (C) systematisé en base droite :

Aspect de bronchopneumonie non évocateur de COVID 19

PCR SARS COV 2 s'avérant négative

SCANNER NON EVOCATEUR DE SARS-COV 2

Patient de 93 ans, avec antécédent d'insuffisance cardiaque et de néoplasie colique
Polypnée avec désaturation et hyperthermie
Patient conscient, désorienté, confus

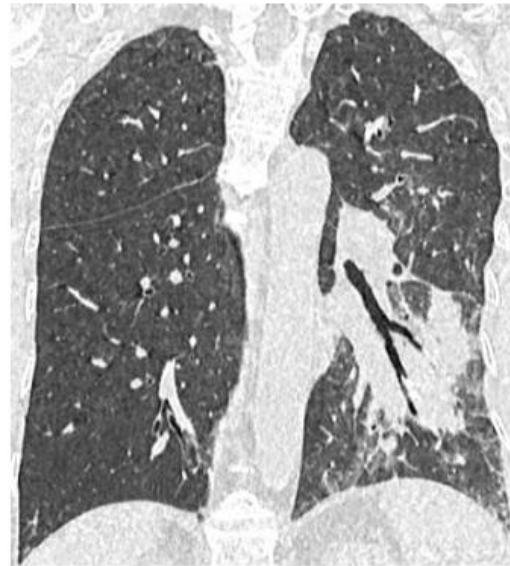
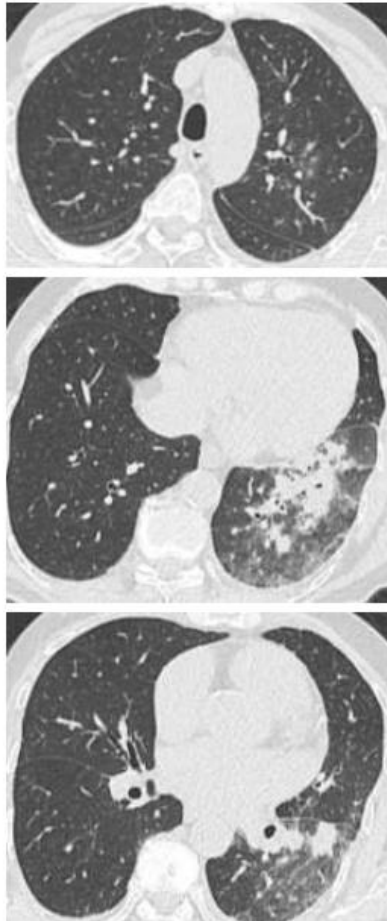


Epanchement pleural bilatéral symétrique (*),
épaississements périvascularo-bronchovasculaires (→), lignes septales
des bases, pas de verre dépoli ni de condensation probable
décompensation ventriculaire gauche

Aspect non évocateur de COVID 19
PCR SARS COV 2 s'avérant négative

SCANNER NON EVOCATEUR DE SARS-COV 2

Patient de 76 ans avec antécédent de cancer de la thyroïde et d'AVC
Toux, hyperthermie 38° depuis 48h, hémoptysie peu abondante depuis 24h
Hémodynamique stable, Sat=99%, CRP=100, GB=6800



Condensation systématisée du lobe inférieur gauche masquée par le cœur sur la radiographie standard, en rapport avec une pneumonie très probablement bactérienne

Aspect non évocateur de COVID 19
PCR SARS COV 2 s'avérant négative

EVOLUTION ET PRONOSTIC

EVOLUTION



Aggravation entre J7-9 : vigilance++++
Se méfier des besoins accrues en O₂ sur une période de temps courte
Complications probablement surévaluées

45


- Guérison >98%¹
- Surinfection bactérienne peu courante
- Apparition d'une dyspnée : délai médian 5-8 jours^{2,3}
- Syndrome de détresse respiratoire aigue
 - Délai médian de 8 jours
 - Prévalence 1-3%
- Complications cardiaques
 - Troubles du rythme 17%³
 - Insuffisance cardiaque aigue 7%³
 - Choc cardiogénique 9%³

¹ Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

² Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020

³ Wang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020

STRATIFICATION DU RISQUE DE DECES

 Modèle non validé dans l'ensemble des populations

- Série chinoise de 191 patients hospitalisés (décès 28%, HTA 30%, diabète 19%, coronaropathie 8%)¹

Signes biologiques	OR (IC 95%)
Age ↑ (par tranche de 1 an)	1,10 (1,03-1,17)
Score SOFA ^μ	5,62 (2,61-12,23)
D-dimères >1 μg/L	18,42 (2,64-128,55)

- Série chinoise de 52 patients de réanimation²
 - Comorbidités (DT2, AVC...) 53% de décès vs 20% en l'absence de comorbidités

¹ Zhou et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lancet 2020

² Yang et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study Lancet 2020

^μ <https://www.srlf.org/scores-utiles-reanimation/score-sofa/>



POPULATIONS SPECIFIQUES

ENFANTS, BPCO, MUCOVISCIDOSE, CANCER, DIABETE,
INSUFFISANCE RENALE, IMMUNODEPRIME

PERSONNES AGEES

POPULATION A RISQUE

- Présentation plus frustrée : AEG, chute, entérite fébrile
- Favoriser une politique plus large de diagnostic
- Population à sur-risque de décès¹
- Risque de décès, dans une méta-analyse de 5 études chinoises (5414 patients) :
 - Age >50 ans OR 2.61 (IC 2.29-2.98)
 - Age > 60 ans OR 9.54 (8.08-11.04)

¹ Massonnaud et al. COVID-19: Forecasting short term hospital needs in France

PERSONNES AGEES

POPULATION A RISQUE

- Données utilisées pour la modélisation française, à partir de Italian National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità)

Tranche d'âge	Décès
0-29 ans	0.0%
30-49 ans	0,2%
50-59 ans	0,8%
60-69 ans	2,7%
70-79 ans	10,8%
>80 ans	18,1%

¹ Massonnaud et al. COVID-19: Forecasting short term hospital needs in France

ENFANTS

POPULATION A RISQUE

- Population à très faible risque, possiblement moins affectée par la maladie (résistance comme dans la poliomyélite pour les classes d'âge les plus jeunes ?, forme fruste ?)¹
- Dans une population de 1011 patients, 0,9% d'enfants de 0-14 ans²
- Mutation en réanimation ou décès exceptionnels^{2,3} : 1 décès dans une série de 2143 enfants (0,04%)

¹ Lee et al. Are children less susceptible to COVID-19? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, In press

² Guan et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM* 2020

³ Dong et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China Pediatrics* 2020 prerelease **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China**

ENFANTS

POPULATION A RISQUE

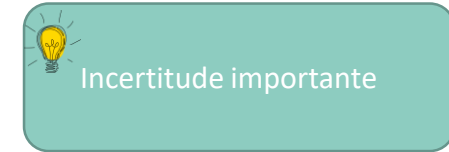
- Série de 2141 enfants chinois (PCR+ 34%, âge moyen 7 ans, 56% de garçon)¹
- Sensibilité identique selon les âges
- Formes sévères plus fréquentes avant 1 an

Age	Forme sévère Saturation <92%	Forme critique SDRA ou autres défaillances
< 1 ans	8,7%	1,8%
1-5 ans	6,9%	0,4%
6-10	4,2%	0%
11-15	3,4%	0,7%
>15 ans	2,7%	0,3%

¹ Dong et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China Pediatrics* 2020

COMORBIDITES COURANTES

POPULATIONS A RISQUE



- Risque d'admission en réanimation, intubation ou décès dans une population chinoise de 1099 patients¹

Maladies	N	OR (IC 95%) ¹
BPCO	12	22.3 (7.2-75.7)
Coronaropathie	27	4.7 (2.0-11.0)
Diabète	81	4.8 (2.8-8.2)
HTA	165	2.9 (2.4-6.5)
AVC	15	5.8 (2.0-16.3)

¹ approximé à partir de Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China NEJM 2020

DIABETE

POPULATIONS A RISQUE

- Facteur de risque des formes sévères (OR ≈ 5)¹
- Augmente le risque de SDRA¹
- Augmentation du risque de décès dans les SDRA¹




Incertitude importante

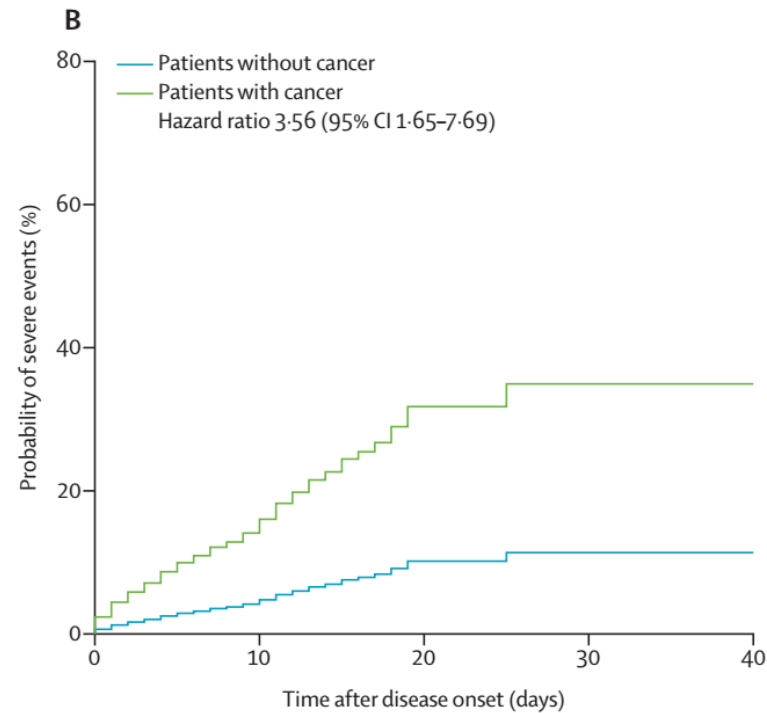
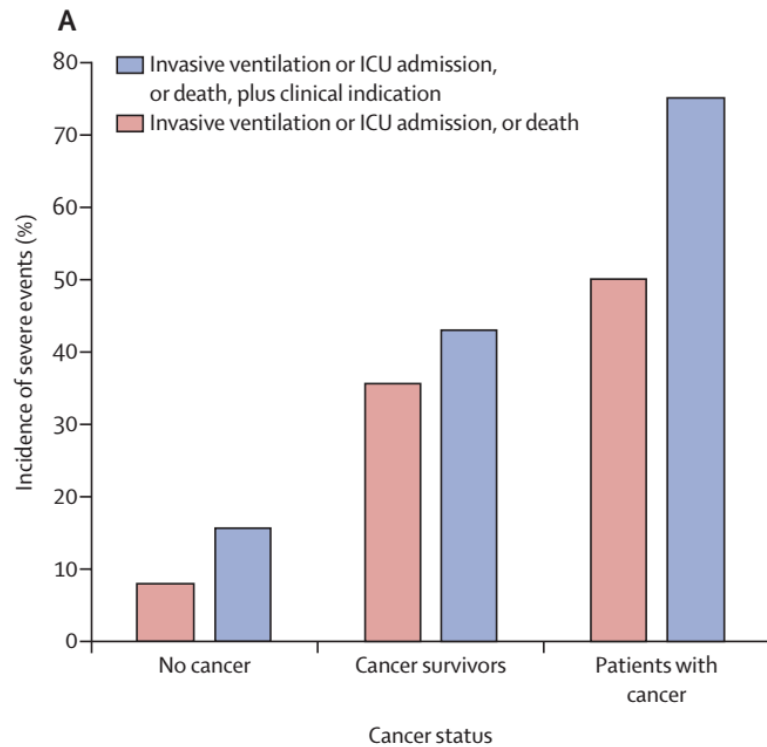
¹ Wu et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China JAMA Int Med 2020

CANCERS SOLIDES

POPULATIONS A RISQUE

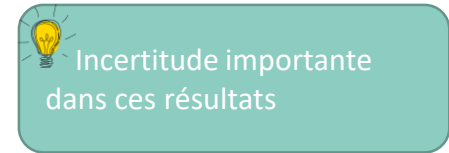
 Incertitude importante dans ces résultats

- 1590 patients chinois, 1% de cancers (poumon 28%) : augmentation du risque de formes sévères



¹ Liang et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet 2020

IMMUNOSUPPRESSEURS



POPULATIONS A RISQUE

- Les immunosuppresseurs pourraient être des facteurs protecteurs par la prévention d'un syndrome de tempête cytokiniques
- Les patients avec COVID-19 présentent des similitudes avec le profil cytokinique des syndromes d'activation lymphohistiocytaires (SALH)¹
- Dans une série, l'administration de méthylprednisolone était associée à une réduction de mortalité dans les SDRA²

¹ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020

² Wu et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China JAMA Int Med 2020

IMMUNOSUPPRESSEURS

POPULATIONS A RISQUE


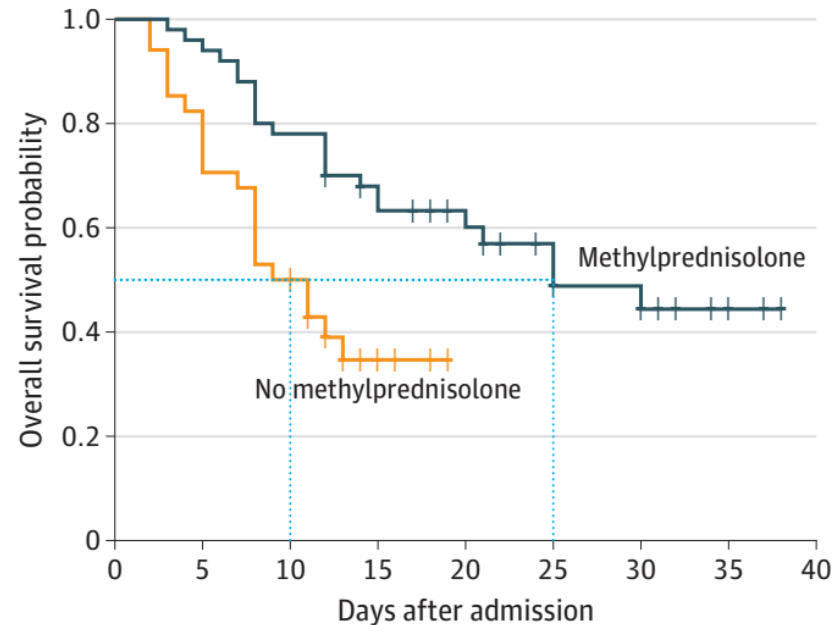
 Incertitude importante dans ces résultats

Figure. Survival Curve in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Who Did and Did Not Receive Methylprednisolone Treatment



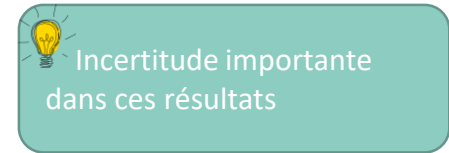
No. at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40
No methylprednisolone	34	28	17	4	0	0	0	0	0
Methylprednisolone	50	48	39	29	20	14	11	4	0

Administration of methylprednisolone reduced the risk of death (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.20-0.72; $P = .003$).

¹ Wu et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China *JAMA Int Med* 2020

IMMUNOSUPPRESSEURS

POPULATIONS A RISQUE



- Les immunosuppresseurs pourraient être des facteurs protecteurs par la prévention d'un syndrome de tempête cytokiniques
- Les patients avec COVID-19 présentent des similitudes avec le profil cytokinique des syndromes d'activation lymphohistiocytaires (SALH)¹
- Dans une série, l'administration de méthylprednisolone était associée à une réduction de mortalité dans les SDRA²
- A ce jour, aucun cas de COVID-19 fulminant n'a été décrit sous immunosuppresseur malgré le nombre de patients exposés sous IS probablement >0,5 millions

¹ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020

² Wu et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China JAMA Int Med 2020

AUTRES POPULATIONS

POPULATIONS A RISQUE

- Insuffisance cardiaque : aucune donnée
- Insuffisance rénale chronique : aucune donnée
- Autre immunodépression (biothérapie, transplanté, splénectomisé) : aucune donnée
- Cancer sous immunothérapie : aucune donnée
- Cancer hématologique : aucune donnée
- Transplantation : aucune donnée
- Pathologie pulmonaire chronique (BPCO, asthme, mucoviscidose) : aucune donnée

TRAITEMENT

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET SPECIFIQUE

Tous les documents à jour sont disponibles sur

INDICATION D'HOSPITALISATION*


TRAITEMENT

Les indications d'hospitalisation doivent être jugées au cas par cas. Les caractéristiques à risque sont notamment :

- Age ≥ 70 ans
- Maladies respiratoires : insuffisance respiratoire sous OLD, asthme, mucoviscidose
- Dialyse
- Cirrhose \geq stabe B
- Insuffisance cardiaque stade III/IV NYHA
- Diabète insulino-réquant compliqué
- Immunodépression : greffe d'organe, hémopathie maligne, VIH non contrôlé ou CD4 $< 200/\text{mm}^3$
- Cancers métastatiques
- Femme enceinte troisième semestre pour évaluation obstétricale
- Suivi ambulatoire non possible

CRITERE DE GRAVITE*

TRAITEMENT

 qSOFA (développé dans le sepsis sévère) peu adapté à une maladie respiratoire, sans défaillance multiviscérale

La mutation est toujours basée sur une évaluation individuelle (état général, cinétique d'aggravation...)

- Transfert en USC/réanimation si
 - Fréquence respiratoire >30/min
 - Besoin en O₂ > 3-4L/min (masque à moyenne concentration) pour maintenir une SpO₂ >90%
 - q[quick]SOFA ≥ 2[§]
 - Défaillance d'organe associée

Critère	qSOFA
FR ≥22 min	1
Trouble des fonction supérieures	1
PA ≤100 mmHg	1



* Document interne HCL GUIDE DE PRISE EN CHARGE DE PATIENTS COVID-19 EN HOSPITALISATION V2- 11/03/2020

§ Le score qSOFA (pour quick SOFA) est moins précis mais plus simple que le score SOFA. Un score ≥ 2 permet d'identifier un patient ayant un risque de mortalité par sepsis ≥ 10%

TRAITEMENT

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE++++

- Paracétamol (AINS contre-indiqués, corticoïdes non indiqués)
- Co-infection possible
 - Antibiotique si suspicion de surinfections bactériennes : AMX-AC ou C3G injectables (ceftriaxone pour économiser les ressources IDE)
 - Hémocultures si fièvre, antigénurie légionelle
- Oxygénothérapie
 - O₂ nasal ou au masque pour saturation >93%
 - Oxygénothérapie haut débit (Optiflow) si hypoxémie réfractaire, sans hypercapnie ni acidose, selon recommandations GAVO₂¹
 - Risque d'aérolisation si débit >6L/ min
- Intubation
 - SDRA
 - Hypoventilation alvéolaire
 - Epuisement respiratoire (bien mesurer la fréquence respiratoire, rechercher les signes de lutte)

¹ <http://splf.fr/serie-ventilation-a-domicile-publiee-dans-la-revue-des-maladies-respiratoires/>

TRAITEMENT SPECIFIQUE

TRAITEMENTS EN COURS D'INVESTIGATION


- Traitements en cours d'étude (liste non exhaustive)^{1,2}
 - **Hydroxychlorquine/chloroquine** : antipaludéens/immunomodulateurs **Remdesinir** : analogue des nucléotides
 - **Lopinavir/ritonavir** : Inhibiteurs des protéases (AMM VIH)
 - **Tocizilumab** : Anti-IL6 (PR, artérite à cellules géantes)
- Ne pas introduire ces traitements sans inclusion dans un essai clinique

¹ <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>

² Ensemble des essais en cours disponible sur <http://metapreg.org/metaObs/covid19.aspx>

TRAITEMENT SPECIFIQUE

HYDROCHLOROQUINE/AZYTHROMYCINE

 Incertitude importante dans ces résultats. Faible niveau de preuve.

- L'association hydroxychloroquine azythromycine pourrait réduire la phase virémique
 - 70% vs 12.5% dans le groupe contrôle
 - Mais limites méthodologiques
 - Absence de randomisation++++
 - Critère non clinique
 - Petit effectif
 - 6 perdus de vue (risque d'attrition)
 - Durée d'étude imprécise (inflation risque alpha)
 - Absence de reviewing

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Philippe Gautret^{a,bs}, Jean-Christophe Lagier^{a,c,s}, Philippe Parola^{a,b}, Van Thuan Hoang^{a,b,d}, Line Meddeb^a, Morgane Mailhe^a, Barbara Doudier^a, Johan Courjon^{e,f,g}, Valérie Giordanengo^h, Vera Esteves Vieira^a, Hervé Tissot Dupont^{a,c}, Stéphane Honoré^{i,j}, Philippe Colson^{a,c}, Eric Chabrière^{a,c}, Bernard La Scola^{a,c}, Jean-Marc Rolain^{a,c}, Philippe Brouqui^{a,c}, Didier Raoult^{a,c*}.

^aIHU-Méditerranée Infection, Marseille, France.



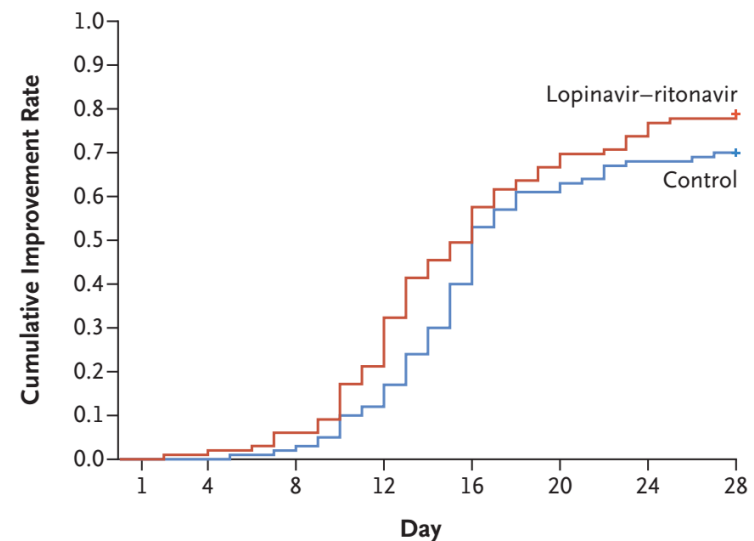
TRAITEMENT SPECIFIQUE

LOPINAVIR-RITONAVIR

- Essai en ouvert testant lopinavir/ritonavir 400/100 mg dans les formes sévères (RdT pathologique, Sat<94%) vs placebo (100 vs 99 patients)
- Outcome : amélioration clinique (score ou fin d'hospitalisation)
- Puissance 80%
- Etude négative



illustre le besoin d'études avec haut niveau de preuve
Sous-groupe traité précocement avec possible réponse (exploratoire)



No. at Risk	1	4	8	12	16	20	24	28
Lopinavir-ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30

ESSAI DISCOVERY

ESSAI MULTIBRAS RANDOMISE

- Promotion Inserm, inclusion \approx 800 patients
- 5 bras randomisation 1:1:1:1:1
 - Bras standard de soins (SoC)
 - Lopinavir/ritonavir 400/100 + SoC
 - Remdésivir 200 mg J1 puis 100 mg
 - Lopinavir/ritonavir 400/100 + IFN β 1a 44 μ g J1 J3 J6
 - Hydroxychloroquine 400 mg \times 2 J1 puis 400 mg/j

ESSAI DISCOVERY

ESSAI MULTIBRAS RANDOMISE

- CDJ : statut clinique selon une échelle en 7 points à S2

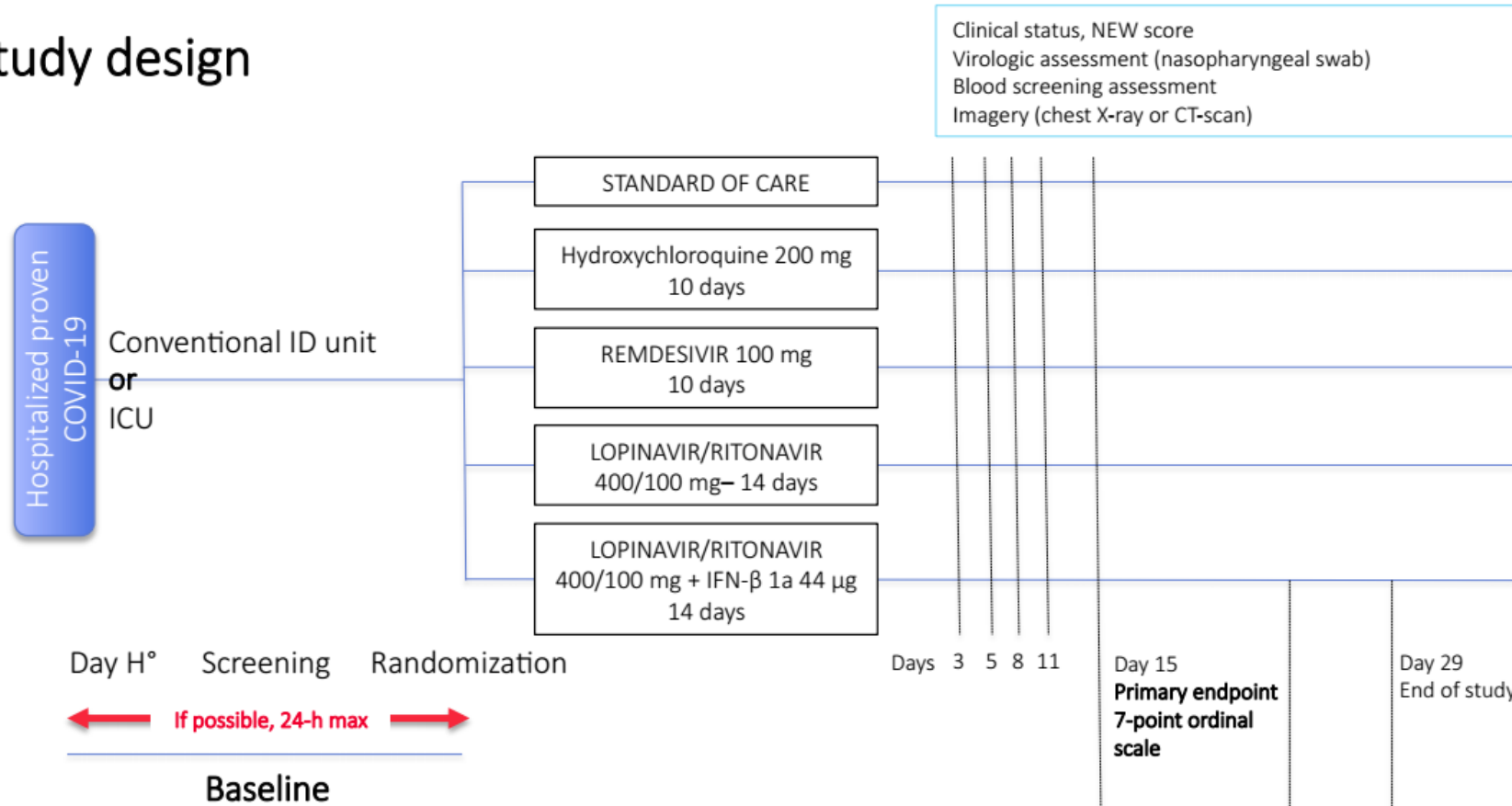
→ The scale is as follows:

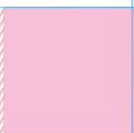
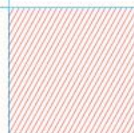
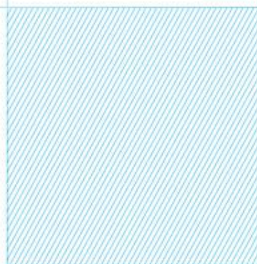
1. Not hospitalized, no limitations on activities;
2. Not hospitalized, limitation on activities;
3. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen;
4. Hospitalized, requiring supplemental oxygen;
5. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices;
6. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO;
7. Death.

ESSAI DISCOVERY

ESSAI MULTIBRAS RANDOMISE

Study design





HCL

**HOSPICES CIVILS
DE LYON**

www.chu-lyon.fr