

AVIS

relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19

(complémentaire à l'avis du 5 mars 2020)

23 mars 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par mail daté du 18 mars 2020. La DGS souhaite disposer de recommandations en urgence sur les aspects thérapeutiques de prise en charge des patients atteints de COVID-19. La saisine précise que le HCSP peut s'appuyer sur l'avis du 5 mars [1], en lien avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), et auditionner des cliniciens ayant pris en charge des patients dans les zones actuellement les plus touchées [annexe 1].

Ces recommandations ont été élaborées en collégialité avec les sociétés savantes suivantes, et la mission COREB nationale :

- SRLF, Société de Réanimation de Langue française
- SFMU, Société Française de la Médecine d'Urgence
- SFAR, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
- GFRUP, Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques
- SPILF, Société de Pathologie infectieuse de langue française

ayant élaboré à la demande de la DGS, la recommandation d'experts portant sur la « Prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2 », actualisée au 15 mars 2020.

Le HCSP a organisé 4 réunions en urgence avec les membres du groupe « COVID-19, grippe, coronavirus et infections respiratoires émergentes » les 19, 20, 21 et 23 mars 2020 et a auditionné les membres des sociétés savantes concernées [annexe 2]

Ont été également auditionnés des cliniciens ainsi que :

- La Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG)
- La Société nationale française de médecine interne (SNFMI)
- La société de pneumologie de langue française (SPLF)
- La société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT)

Le HCSP a pris en compte :

- L'évolution rapide de la situation épidémique et des données épidémiologiques.
- Les connaissances actuelles relatives aux aspects thérapeutiques dans le COVID-19.
- Les éléments figurant dans l'avis du HCSP du 5 mars 2020 [1]: aspects cliniques de la maladie COVID-19, critères de gravité, facteurs de risque d'évolution grave et de mortalité.
- La priorisation des tests diagnostiques (lettre du HCSP à la DGS du 10 mars 2020 et avis du HCSP en cours de rédaction) [2].
- Les recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation en période d'épidémie à SARS-CoV-2 (SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF coordonnées par la mission COREB nationale) [3].
- Le document « Doctrine Critères d'admission Soins critiques : décision d'admission des patients en unité de réanimation ou de soins critiques dans un contexte d'épidémie de COVID-19. CRAPS¹, ARS Île-de-France » [4].
- Les recommandations de recours à l'oxygénothérapie des sociétés savantes [5] (annexe 3).

1 Données épidémiologiques

Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait la pandémie de COVID-19. La France est au stade 3 de l'épidémie depuis le 15 mars 2020. La circulation du virus est intense sur le territoire avec 7 régions particulièrement impactées.

Au 23 mars 2020, 19 856 cas confirmés (38 cas le 27 février 2020) ont été identifiés en France. 2 082 personnes sont hospitalisées en réanimation et 860 malades sont décédés. L'âge médian des malades est de 60 ans. Au niveau mondial, 392 286 cas sont recensés dans 196 pays, l'Europe constituant actuellement l'épicentre de cette épidémie.

En France, au 15 mars, parmi 6 378 cas confirmés, 285 (4,5 %) avaient été ou étaient pris en charge en réanimation et 161 (2,5 %) étaient décédés. La proportion de patients admis en réanimation était de 2,4% chez les moins de 15 ans, 0,9% chez les 15-44 ans, 3,9% chez les 45-64 ans, 9,2% chez les 65-74 ans, et 8,3% à partir de 75 ans. Le taux de mortalité était, pour les mêmes classes d'âge, respectivement, de 0%, 0,1%, 0,5%, 2,4% et 10,3%.

Parmi 5782 patients venus dans les services d'urgence pour suspicion de COVID-19, celles de 65 ans et plus ont été hospitalisées dans 2 cas sur 3, et celles de plus de 75 ans représentent 11,3% de la population étudiée et 27,3% des hospitalisations. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-mars-2020>

2 Données relatives aux aspects thérapeutiques

2.1 Traitements spécifiques

¹ Cellule régionale d'Appui et de pilotage

2.1.1 Molécules à effet antiviral attendu

- **Remdesivir (cf également Avis du HCSP du 5 mars 2020)**
 - Le remdesivir est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine. C'est un médicament préalablement développé dans la maladie à virus Ebola. Cet antiviral avait été identifié en janvier 2020 comme une option à évaluer dans le développement clinique de la maladie à ce jour appelée COVID-19. L'intérêt de cette molécule dans le traitement de la maladie COVID-19 est basé sur les données publiées sur son activité *in vitro* et *in vivo* sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV [6-7]. De plus, une étude récente a documenté l'activité *in vitro* du remdesivir sur le SARS-CoV-2 [8]. Le remdesivir fait actuellement l'objet d'essais cliniques randomisés dans la prise en charge de patients ayant une infection par le virus SARS-CoV-2, notamment dans les formes graves. Les données de sécurité disponibles pour ce médicament sont principalement issues à ce stade des données publiées sur son développement clinique dans la prise en charge des patients infectés par le virus Ebola [9]. Le suivi des patients traités par remdesivir doit notamment comprendre une surveillance clinique étroite compte tenu des réactions possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle) et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique en lien avec son profil de risque. En effet, le rein a été identifié comme organe cible de la toxicité dans les études non cliniques et dans les études cliniques des augmentations transitoires des ALAT et/ou des ASAT ont été rapportées.
 - A ce stade, la posologie évaluée dans la majorité des essais cliniques pour le traitement de l'infection sévère par le virus SARS-CoV-2 est similaire à celle utilisée dans la prise en charge de l'infection à virus Ebola, à savoir chez les sujets ≥ 40 kg : 200 mg à J1, puis 100 mg/j de J2 à J10.
- **Association fixe lopinavir/ritonavir (cf. également l'avis du HCSP du 05 mars 2020 [1])**
 - L'association fixe lopinavir/ritonavir (spécialités disponibles avec différentes présentations orales, dont une solution buvable) est validée depuis plus de 20 ans dans le traitement de l'infection à VIH-1, chez l'adulte et le jeune enfant (à partir de 14 jours), dans le cadre de multi-thérapies antirétrovirales.
 - Des données *in vitro* et *in vivo* ainsi que des données cliniques chez l'Homme dans le cadre d'infections à coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV ont montré que l'association lopinavir/ritonavir avait une activité contre ces virus. En revanche, on ne dispose pas de données publiées d'activité pharmacodynamique pour le lopinavir/ritonavir sur le SARS-CoV-2.
 - Les résultats d'un essai clinique randomisé mené en Chine viennent d'être récemment publiés (voir infra). Les données de sécurité de lopinavir/ritonavir disponibles sont celles obtenues dans le traitement de l'infection à VIH avec un recul important. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs notamment en début de traitement (diarrhée, nausées voire vomissements) et des anomalies lipidiques (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie). Des atteintes du foie, du pancréas et des troubles du rythme cardiaque sont des effets indésirables possibles.
 - Le lopinavir/ritonavir ne doit pas être administré en cas de troubles hépatiques sévères. Cette association fixe entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses et elle ne doit donc pas être co-administrée avec certains médicaments dont la liste est détaillée dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice accessible via la base de données du médicament (voir * ci-

dessous). **En particulier, en cas d'utilisation en réanimation, l'attention est attirée sur le risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments sédatifs, et sur la nécessité d'adapter les posologies en débutant le traitement à demi-dose puis selon les résultats des dosages plasmatiques.**

- La dose journalière de lopinavir/ritonavir évaluée dans l'essai clinique récemment publié est la même que celle utilisée pour le traitement de l'infection à VIH à savoir pour l'adulte : 2 comprimés de lopinavir/ritonavir 200/50 mg (soit au total 400/100 mg) deux fois par jour. La durée de traitement évaluée dans cette étude chez les patients atteints de maladie COVID 19 était de 14 jours. Une présentation sous forme de solution buvable est également disponible.
- Un essai récent, randomisé sans insu a comparé 99 patients recevant lopinavir/ritonavir à la dose de 400 mg/100 mg 2 fois par jour pendant 14 jours à 100 patients (symptomatiques) recevant le traitement standard. Les patients, tous adultes avec une infection confirmée à SARS-CoV-2, étaient hypoxémiques (SaO₂ < 94 %). Le critère de jugement principal était clinique : temps entre la randomisation et une amélioration d'au moins 2 points sur une échelle ordinaire de 7 classes (ou la sortie de l'hôpital si elle intervenait avant). Sur ce critère de jugement, l'étude n'a pas montré de différence entre les 2 groupes de patients (*Hazard Ratio* (HR) amélioration clinique 1,24 ; IC95% 0,90-1,72). La mortalité à 28 jours n'était pas statistiquement différente entre les 2 bras (19,2% vs. 25,0% respectivement dans le bras lopinavir/ritonavir et le bras traitement standard ; différence -5,8 points ; IC95% -17,3-5,7). Il n'y avait pas de différence non plus entre les deux groupes sur le pourcentage de patients ayant une charge virale détectable au cours du suivi. Dans une analyse en intention de traiter modifiée (exclusion de l'analyse de 3 patients décédés précocement) le délai jusqu'à l'amélioration clinique était plus court d'un jour chez les patients du groupe lopinavir/ritonavir comparativement à ceux du groupe traitement standard (HR 1,39; IC95% 1,00-1,91). Il y a eu davantage d'effets indésirables digestifs dans le groupe lopinavir/ritonavir mais plus d'effets indésirables graves dans le bras traitement standard. Le traitement par lopinavir/ritonavir a été interrompu pour effet indésirable chez 13 patients. Les auteurs concluent qu'un traitement par lopinavir/ritonavir n'apporte pas de bénéfice par rapport au traitement standard chez des patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19.
- Cette étude ne permet pas de démontrer l'efficacité de lopinavir/ritonavir chez les patients traités au stade d'atteinte respiratoire grave de COVID-19. Cependant, en raison de l'hétérogénéité des cas évalués (tant en termes de gravité qu'en termes de durée d'évolution de la maladie au moment de l'inclusion dans l'étude), du critère de jugement choisi et de la faible puissance de l'étude, il n'est pas exclu que l'association lopinavir/ritonavir puisse avoir une efficacité si le traitement est entrepris tôt dans l'évolution de la maladie. En effet, dans une analyse post-hoc, la guérison clinique était obtenue plus rapidement (16 jours vs.17 jours) et la mortalité était plus faible (19,0 % vs. 27,1 %) dans le sous-groupe des patients ayant été traités moins de 12 jours après le début des symptômes. Au total les résultats sont en faveur d'un effet bénéfique de l'association lopinavir/ritonavir sans que l'étude ait la puissance nécessaire pour le montrer. D'autres inhibiteurs de la protéase utilisés dans l'infection par le VIH ont été évoqués. Il n'existe actuellement aucune donnée virologique ou clinique sur l'activité de ces autres inhibiteurs de protéase dans l'infection par le SARS-CoV-2.

2.1.2 Hydroxychloroquine (cf. également avis du HCSP du 05 mars 2020 [1])

- L'hydroxychloroquine (spécialité uniquement disponible sous forme de comprimé pelliculé à 200 mg) est un médicament disponible depuis environ 60 ans et indiqué pour le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la

polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lécithes.

- Une étude récente documente l'activité *in vitro* de l'hydroxychloroquine sur le SARS-CoV-2 [11]. Les données cliniques disponibles pour sous-tendre l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans l'infection au virus SARS-CoV-2 sont détaillées infra. Le schéma à évaluer dans le COVID-19 est difficile à établir. Une dose de 600 mg par jour pendant 10 jours a été évaluée dans l'étude décrite infra.
- Dans le cadre de son libellé d'autorisation de mise sur le marché (AMM), il est rapporté que l'hydroxychloroquine peut provoquer des hypoglycémies sévères et entraîner des anomalies ou une irrégularité du rythme cardiaque pouvant engager le pronostic vital. Ces anomalies sont visibles à l'électrocardiogramme (ECG).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements), des maux de tête, une vision floue, et des éruptions cutanées.

Des effets indésirables ont été rapportés notamment lors de l'utilisation au long cours de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques (notamment des atteintes de la rétine ou des cardiomyopathies).

Ce médicament comporte des contre-indications notamment en cas d'association à d'autres médicaments et des mises en garde et implique des mesures contraceptives qui sont détaillées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice, accessibles via la base de données du médicament (voir * ci-dessous). Il est souligné dans ces éléments qu'un surdosage peut entraîner des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

- Dans une étude observationnelle, 26 patients hospitalisés pour COVID-19 confirmée par une PCR SARS-CoV-2 positive sur un prélèvement nasopharyngé ont reçu un traitement par hydroxychloroquine à la dose de 600 mg/j pendant 10 jours (parmi lesquels 6 patients avaient également reçu de l'azithromycine). Les résultats de six de ces malades n'ont pas été analysés (3 ont été admis en réanimation, 1 est décédé, 2 ont arrêté le traitement dont un pour effet indésirable). Le critère de jugement était la négativation de la PCR SARS-CoV-2 sur les prélèvements respiratoires. Après 6 jours de traitement, 8 des 14 patients traités par hydroxychloroquine seule avaient une PCR SARS-CoV-2 négative et 6 des 6 patients ayant reçu également de l'azithromycine avaient une PCR SARS-CoV-2 négative, ce qui a fait conclure à un taux global de négativation de la PCR à J6 sous hydroxychloroquine de 70 % (14/20). Chez 16 patients hospitalisés pour COVID-19 dans le même centre hospitalier et d'autres centres hospitaliers mais n'ayant pas reçu d'hydroxychloroquine, le taux de négativation de la PCR SARS-CoV-2 à J6 était de 12 %. Les auteurs concluent que le traitement par hydroxychloroquine est associé à une réduction/disparition de la charge virale SARS-CoV-2 chez des patients COVID-19 et que cet effet est renforcé par l'azithromycine [12].

Ces résultats exploratoires doivent être considérés avec prudence en raison du faible effectif de l'étude, incluant en partie des patients asymptomatiques, de l'absence de bras témoin, du critère de jugement uniquement virologique (pas de données cliniques). Ils ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine ou de l'association hydroxychloroquine + azithromycine, mais demandent à être confirmés (ou infirmés). En effet, ils s'intègrent dans le corpus de données précliniques qui justifient la poursuite de la recherche clinique. Ces investigations doivent se faire dans un cadre éthique et scientifique approprié, conforme aux principes des *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions* (MEURI), comme recommandé à l'issue de l'analyse systématique de la littérature récemment publiée sur le sujet [13].

De plus, il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du COVID-19.

En raison des très fortes réserves sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine liées au très faible niveau de preuve, tous les moyens nécessaires doivent être mobilisés pour la réalisation d'essai démonstratif. Dans l'attente, une analyse urgente des 30 à 50 premiers patients traités par hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir dans la cohorte French COVID-19 selon un schéma standardisé constituera une étude exploratoire additionnelle, pour mieux encadrer l'utilisation de ces médicaments pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2.

La posologie maximale selon l'AMM est de 600 mg par jour pour un adulte.

La posologie utilisée dans l'essai européen Discovery, chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'ECG et des concentrations plasmatiques est la suivante : dose de charge de 400 mg deux fois par jour à J1, puis dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours.

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients recevant ce traitement pour COVID-19 et d'assurer un monitoring cardiaque.

*Une information complète sur les contre-indications, mises en garde, interactions médicamenteuses et profil de sécurité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice en vigueur des spécialités à base de lopinavir/ritonavir et d'hydroxychloroquine: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Il est impératif de bien en prendre connaissance avant toute prescription et que le patient/entourage en soit éclairé.

Il est nécessaire de prendre en considération, en cas d'utilisation de ces médicaments pour le traitement non encadré de tous les cas de COVID-19 confirmés ou présumés, le risque qu'une tension en approvisionnement ferait courir aux patients traités au long cours pour d'autres pathologies.

2.1.3 Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs, de type tocilizumab (anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6) sont réservés aux essais cliniques.

2.1.4 Anti-inflammatoires et molécules à effets anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes sont contre-indiqués pour le traitement des symptômes du COVID-19.

Toutefois, les patients recevant ces traitements pour des pathologies chroniques ne doivent pas les arrêter sans avis de leur médecin traitant. Chez les patients asthmatiques, les corticoïdes inhalés ne doivent pas être arrêtés, En outre, les corticoïdes par voie générale ne sont pas contre-indiqués chez les patients présentant une crise d'asthme.

2.2 Les prises en charge non spécifiques

2.2.1 Prise en charge en milieu gériatrique

En plus des traitements à visée respiratoire, il convient de veiller chez tout patient dès l'alitement, aux différents points suivants :

- Prévention thromboembolique de type HBPM (héparine de bas poids moléculaire), systématique selon les recommandations actuelles (adaptation au débit de filtration glomérulaire)
- Eviter tout arrêt d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire dans le contexte infectieux car risque d'évènements cardiovasculaires important.
- Hydratation du patient avec perfusion systématique intraveineuse dès lors que le patient est polypnéique et/ou fébrile et/ou hors d'état de s'hydrater seul. Réévaluation quotidienne de l'état d'hydratation.
- Mobilisation précoce même si oxygénothérapie en cours avec intervention du kinésithérapeute dès le 3ème jour (mobilisation active au lit puis marche)
- Lutte contre les troubles de déglutition fréquents à un âge avancé en cas de pneumonie ; hydratation et soins de bouche systématiques.
- Adaptation des traitements antihypertenseurs à l'état hémodynamique des patients. Arrêt des antihypertenseurs dès que la pression artérielle systolique est inférieure à 140 mmHg.
- ECG systématique et surveillance en raison du risque de myocardite, d'infarctus du myocarde et de troubles du rythme liés aux traitements spécifiques.
- Contrôle quotidien de la diurèse, du transit intestinal et des douleurs, et adaptation des traitements en cours.
- Prévention du syndrome d'immobilisation et évaluation du risque d'escarres par mesure de l'Index Pression Systolique systématique.
- Contrôle des facteurs aggravant le syndrome confusionnel.

2.2.2 Prise en charge pneumologique

- Oxygénothérapie (cf. Annexe 3)
- **Asthme et COVID-19** [14]

Les patients asthmatiques et notamment les asthmatiques sévères sont une population à risque d'infections respiratoires virales sévères qui peuvent par ailleurs induire des exacerbations de l'asthme. La majorité des exacerbations d'asthme est en effet liée à des infections virales.

Dans l'épidémie actuelle de COVID-19, les patients asthmatiques ne semblent pas surreprésentés, d'après les données préliminaires dont on dispose en France.

Tous les traitements de fond de l'asthme doivent être maintenus pendant la période de l'épidémie et adaptés pour que l'asthme soit parfaitement contrôlé.

2.2.3 Prise en charge en réanimation [1,4]

Prise en charge des formes graves en réanimation

Cf. Mesures de protection des personnels (disponibles sur le site de la Société de réanimation de langue française (<https://www.srlf.org/recommandations-dexperts-sars-cov2/>) et de la Société française d'anesthésie réanimation (<https://sfar.org/covid-19/>))

Prise en charge des patients présentant une hypoxémie sévère ($SpO_2 < 90 \%$)

- Pas de remplissage vasculaire systématique en dehors des signes d'insuffisance circulatoire ou d'état de choc.
- Oxygénothérapie au masque si hypoxémie sévère (jusqu'à 10 L min^{-1}), en visant une $SpO_2 \geq 90 \%$.
- En cas de persistance d'une hypoxémie malgré une oxygénothérapie au masque ($SpO_2 < 90 \%$), oxygénothérapie nasale à haut débit proposée mais ne pas retarder l'intubation si échec défini par la persistance de signes de détresse respiratoire aiguë. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance circulatoire associée ou de troubles de la vigilance (recours à la ventilation mécanique invasive). Il existe un risque d'aérosolisation lorsque le débit est très élevé, il faut donc limiter le débit d'oxygène au minimum.
- La ventilation non-invasive (VNI) expose au risque d'aérosolisation de l'environnement en cas de fuite, et doit être réservée aux situations où elle a prouvé son efficacité (décompensation de bronchopneumopathie obstructive (BPCO), œdème aigu du poumon (OAP) cardiogénique). La VNI ne doit pas être utilisée pour traiter l'hypoxémie chez un malade présentant une pneumonie grave.
- En cas de nécessité de ventilation mécanique, il faut régler un volume courant à 6 mL kg^{-1} de poids idéal théorique, une pression expiratoire positive $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ pour obtenir une pression de plateau $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$. Les recommandations concernant les précautions à prendre pour l'intubation et la ventilation mécanique sont disponibles sur le site de la Société de réanimation de langue française (<https://www.srlf.org/recommandations-dexperts-sars-cov2/>) et de la Société française d'anesthésie réanimation (<https://sfar.org/covid-19/>).
- En cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) sévère ($PaO_2/FiO_2 < 150 \text{ mmHg}$), on recommande :
 - o La mise en décubitus ventral 16 h/24 h, à renouveler en cas d'efficacité.
 - o La curarisation les 48 premières heures.
 - o La mise en place d'une ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) veino-veineuse si le rapport PaO_2/FiO_2 est de 80 mmHg pendant plus de 6 heures consécutives après optimisation de la ventilation mécanique, ou en cas de compliance pulmonaire effondrée (pression de plateau $> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ avec acidose respiratoire sévère). Cette option doit être discutée avec un centre de référence (<https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/RECO-ECMO-APHP-22-03-2020.pdf>)
 - o Les autres thérapeutiques (NO inhalé, almitrine, ventilation à haute fréquence) n'ont pas montré d'efficacité par rapport à une prise en charge traditionnelle.

Prise en charge des patients présentant un choc septique associé

- Remplissage vasculaire par cristalloïdes (30 mL kg^{-1}), à répéter si efficacité et persistance d'une hypovolémie relative avec pré-charge dépendance.

- Débuter les vasopresseurs s'il persiste des signes de choc malgré le remplissage. La noradrénaline doit être utilisée en première intention, en visant une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg.
- Antibiothérapie type pneumonie communautaire [céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)/macrolides] débutée rapidement.
- Traitement symptomatique des défaillances d'organe.

Un traitement anticoagulant à doses curatives pourra être discuté.

3 Rappels des caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2

3.1 Rappels des aspects cliniques (cf. avis du 5 mars 2020 [1])

- L'incubation est de 5,5 jours à 6,4 jours avec une médiane de 4 jours.
- Le délai d'admission en hospitalisation après le début des signes est de 6,5 jours à 8 jours.
- Plus de 80 % des cas sont des formes modérées, 14 % sont des formes graves.
- Le délai de survenue d'un syndrome de détresse respiratoire (SDRA) après le début des signes est de 9 jours.
- Les signes cliniques les plus fréquents sont : la fièvre, la toux, des myalgies et une asthénie. Des agueusies et des anosmies ont été récemment décrites. La diarrhée semble être retrouvée plus souvent chez les personnes âgées.
- La tomodensitométrie (TDM) thoracique identifie dans la quasi-totalité des cas des images bilatérales en verre dépoli ; de plus, des infiltrats parenchymateux ont été observés dans les formes intermédiaires et des syndromes de consolidations pulmonaires lobulaires et sous-segmentaires dans les formes réanimatoires en dehors de toute infection bactérienne ou fongique.
- Sur le plan clinique, il existe différentes présentations :
 - une présentation simple au cours de laquelle le virus reste indétectable dans le sang (données actuelles) : formes asymptomatiques (pouvant être contagieuses), formes pauci-symptomatiques et pneumonies.
 - des formes graves, d'emblée ou vers le 7^{ème} jour d'évolution, qui se traduisent par une atteinte parenchymateuse, un sepsis, des surinfections bactériennes ou fongiques. Dans ces formes graves, une virémie peut être mise en évidence, et on observe également une thrombopénie, une lymphopénie marquée et polynucléose à neutrophiles.

3.2 Critères de diagnostic clinique de pneumonie en médecine ambulatoire

L'évaluation bénéfices/risques des éventuels traitements spécifiques proposés nécessite que le diagnostic de pneumonie soit posé.

En contexte d'épidémie de COVID-19, ce diagnostic de pneumonie repose sur l'examen clinique, en connaissant ses limites, l'auscultation devenant anormale en cas d'aggravation avec composante alvéolaire.

Les éléments d'orientation sont la présence d'une fièvre, d'une toux, de signes auscultatoires (localisés ou diffus) inconstants, d'une fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles/min, d'une fréquence cardiaque supérieure à 100 battements/min et chez le sujet âgé, d'une altération brutale de l'état général.

La recherche de ces signes cliniques doit être associée à l'identification de la date de début des symptômes, à la recherche de sensation de fièvre, d'autres signes respiratoires haut ou bas, de céphalées, myalgies, asthénie et de signes de décompensation d'une pathologie sous-jacente.

Les signes suivants sont des indications d'hospitalisation :

- Polypnée (fréquence respiratoire > 24 cycles/min au repos).
- Oxymétrie de pouls (SpO₂) < 95% en air ambiant.
- Pression artérielle < 100 mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Altération brutale de l'état général ou de la vigilance chez le sujet âgé.

3.3 Critères de gravité

3.3.1 Critères d'alerte en hospitalisation :

- Température > 40°C.
- Fréquence respiratoire supérieur à 24 cycles/min.
- SpO₂ < 90% en air ambiant ou oxygénorequérance > 3L/mn*
- PaO₂ < 70 mmHg sur gaz du sang artériel.
- PA systolique < 100 mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Lactates artériels > 2 mmol/L.
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique.

* L'augmentation rapide des besoins en oxygène pour maintenir une saturation > 95% est un facteur de mauvais pronostic.

3.3.2 Critères d'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue

Ces critères sont décrits dans le document « Doctrine Critères d'admission Soins critiques : décision d'admission des patients en unité de réanimation ou de soins critiques dans un contexte d'épidémie de COVID-19. CRAPS, ARS Île-de-France » [4]

Rappel : en situation dégradée, les critères médicaux retenus sont les suivants :

- Insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une suppléance respiratoire invasive ou non invasive (oxygénothérapie à haut débit, ventilation mécanique invasive)
- Insuffisance circulatoire aiguë (état de choc)

3.4 Facteurs de risque d'évolution défavorable

3.4.1 Caractéristiques démographiques

L'âge est un facteur majeur d'évolution défavorable surtout à partir de 70 ans,

La mortalité augmente avec l'âge des patients. Les données publiées mettent en évidence une mortalité nulle avant l'âge de 9 ans, de 8% dans la classe d'âge 70-79 ans et 14,8% de décès dans la classe ≥ 80 ans.

3.4.2 Comorbidités

➤ Selon les données de la littérature

- les personnes âgées de 70 ans et plus (même si les personnes âgées de 50 ans à 70 ans doivent être surveillées de façon plus rapprochée) ;
- les personnes avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires: hypertension artérielle* compliquée, ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- les diabétiques* non équilibrés ou présentant des complications ;
- les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- les malades atteints de cancer évolutif sous traitement.

➤ Malgré l'absence de données dans la littérature, en raison d'un risque présumé de COVID-19 grave compte-tenu des données connues pour les autres infections respiratoires, sont également considérées à risque de COVID-19 grave :

- les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :
 - médicamenteuse : chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive,
 - infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 $< 200/\text{mm}^3$,
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
 - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement,
- les malades atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
- les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle (IMC) $> 40 \text{ kgm}^{-2}$) : par analogie avec la grippe A(H1N1)pdm09 mais aussi, en cas d'obésité avec IMC $> 30 \text{ kgm}^{-2}$ * ;
- un antécédent de splénectomie ou une drépanocytose homozygote en raison d'un risque accru de surinfection bactérienne ;
- S'agissant des femmes enceintes, compte tenu des données disponibles et considérant qu'elles sont très limitées, il est recommandé d'appliquer les mesures ci-dessous au troisième trimestre de la grossesse.

* Compte tenu de l'expérience de terrain des réanimateurs auditionnés (non publiées)

4 Priorisation des tests diagnostiques (cf. avis HCSP relatif à la prise en charge des personnes à risque de formes graves de COVID-19 et à la priorisation des tests diagnostiques mars 2020)

Avertissement : ces recommandations doivent être adaptées selon la disponibilité des tests (tension d'approvisionnement en réactifs à l'échelle internationale) et aux capacités de réalisation locale du diagnostic virologique.

a) La réalisation des tests diagnostiques est prioritaire lorsque les critères suivants sont identifiés

- **Critères liés à la gravité des tableaux cliniques**
 - patients présentant une symptomatologie respiratoire hospitalisés en réanimation (SDRA notamment) ;
 - patients avec des symptômes évocateurs de COVID-19 hospitalisés pour pneumopathie hypoxémiante ;
 - suivi de l'excrétion virale chez les patients graves de réanimation afin de guider le traitement.
- **Personnel de santé avec symptômes évocateurs de COVID-19**
- **Critères liés à une situation**
 - patient hospitalisé pour une autre cause et devenant symptomatique (toux ou fièvre ou dyspnée) ;
 - donneurs d'organes, tissus ou de cellules souches hématopoïétiques ;
 - exploration d'un foyer de cas possibles (en particulier en collectivités de personnes âgées). Au sein de ce type de collectivité se limiter à 3 tests par unité.
 - femmes enceintes symptomatiques en particulier au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse.
- **Critères liés à la présence de comorbidité**
 - personnes à risque de formes graves comme définies ci-dessus et présentant des symptômes évocateurs de COVID-19, et ce, tant que la situation locale le permet.

b) Ne sont pas des indications prioritaires

- l'exploration de cas possibles en EHPAD une fois que le diagnostic a été porté chez 3 résidents ;
- l'existence de symptômes évocateurs de COVID-19 chez une personne vivant en contact rapproché avec une personne à risque de forme grave de COVID-19 ;
- les pneumopathies chez les personnes âgées de plus de 50 ans sans critères de gravité ni autre comorbidité.

c) Ne sont plus des indications de diagnostic de COVID-19 par RT-PCR

- les formes paucisymptomatiques de COVID-19 ;
- les personnes contact, symptomatiques ou non, d'un cas de COVID-19 confirmé ;
- suivi virologique (monitoring) chez des personnes atteintes de COVID-19 (hors formes graves en réanimation) ;
- le dépistage chez une personne contact rapproché, symptomatique ou non, d'un cas de COVID-19 symptomatique.

De plus, la recherche de SARS-CoV-2 n'est pas indiquée chez les personnes décédées (avis HCSP du 24 mars 2020 relatif à la prise en charge du corps d'un patient cas probable ou confirmé COVID19)

Le HCSP recommande :

Dans l'attente des données issues d'études cliniques sur le COVID-19, et en raison du manque de robustesse et de puissance des rares essais disponibles et/ou de leurs faiblesses méthodologiques, ce qui suit représente davantage des orientations basées sur la collégialité d'avis d'experts et des expériences cliniques de terrain que des recommandations basées sur des preuves.

1. **Que tout praticien soit fortement incité à inclure tous les patients atteints de COVID-19 dans les essais cliniques** (en privilégiant les essais académiques) et que les moyens humains nécessaires y soient affectés. Ceci est indispensable pour avancer sur la connaissance de la maladie, pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments testés ; ces connaissances sont indispensables à la prise en charge des patients à la fin de la première vague épidémique mais aussi des suivantes. Les recommandations qui suivent ne concernent donc que les patients qui ne pourraient être inclus dans un essai clinique ;
2. **Que tout prescripteur prenne en compte l'état très limité des connaissances actuelles et soit conscient de l'engagement de sa responsabilité lors de la prescription de médicaments dans des indications hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques et des recommandations déclinés ci-dessous ;**
3. Que les patients atteints de COVID-19, ou à défaut leurs proches, bénéficient d'une information claire, loyale et appropriée (article R 4121-35 du code de la santé publique et article 35 du code de déontologie) sur l'absence de données robustes justifiant les traitements listés dans cet avis, ainsi que d'une information sur les risques d'effets indésirables ;
4. **Que si l'indication d'un traitement a été retenue de façon collégiale**, il soit initié le plus rapidement possible dans le but d'éviter le passage à une forme grave nécessitant un transfert en réanimation, et que le patient soit inclus dans la mesure du possible dans la cohorte French COVID-19 (<https://reacting.inserm.fr/>) ; il est en effet nécessaire de confirmer ou d'infirmer le plus rapidement possible les résultats publiés sur l'hydroxychloroquine et l'association fixe lopinavir/ritonavir.
5. Qu'une documentation de l'excrétion virale pour guider l'indication et le suivi du traitement antiviral soit réalisée chaque fois que cela est possible, en tenant compte des signes, symptômes et de la gravité de l'infection, du mode de prise en charge des patients (hospitalière ou ambulatoire), et des capacités des laboratoires de virologie (tension en réactifs, disponibilité des automates, ressources humaines, éloignement géographique).
6. **Qu'en situation dégradée**, le recours à la tomodensitométrie thoracique sans injection soit une option diagnostique au niveau des services d'accueil et des urgences, afin d'orienter le plus rapidement les patients ayant des images caractéristiques en verre dépoli vers des unités COVID-19 dédiées, selon une organisation locale préalablement définie.
7. **Les orientations suivantes pour la prise en charge des cas de COVID-19 en l'état actuel des connaissances, et dans l'attente des données issues d'études cliniques :**

Traitement spécifique

- a) **COVID-19 présumé pauci symptomatique et pneumonie sans signe de gravité chez des patients sans facteurs de risque de forme grave**
- Prise en charge ambulatoire, avec recours à des solutions de suivi par des applications numériques quand disponibles.
 - Absence d'indication à un traitement à effet antiviral attendu.
 - Suivi clinique par le spécialiste en médecine générale. Port du masque anti projection pendant 14 jours et appel du centre 15 en cas d'apparition de symptômes de gravité.
- b) **Pneumonie diagnostiquée sur des signes cliniques d'infection respiratoire basse, suspectée ou documentée à SARS-CoV-2 sans signes de gravité, non oxygéo requérante chez des patients avec facteurs de risque de forme grave**
- Prise en charge ambulatoire.
 - Absence d'indication à un traitement à effet antiviral attendu.
 - Surveillance rapprochée par le spécialiste en médecine générale. Port du masque anti-projection pendant 14 jours et contact systématique à la 1^{ère} et 2^{ème} semaine.
 - Suivi radiologique si possible.
- c) **Pneumonie oxygéo requérante [bas débit d'oxygène] :**
- Hospitalisation (cf. critères de gravité plus haut 3.3)
NB : une SaO₂ < 95 %, avec ou en l'absence d'autre critère de gravité, nécessite une hospitalisation.
 - Discussion d'un traitement spécifique en présence d'au moins un signe parmi les suivants :
 - Oxygénodépendance > 3L/mn
 - Fréquence respiratoire supérieure à 24 cycles/min
 - SpO₂ <90% en air ambiant
 - PaO₂ <70 mmHg sur gaz du sang artériel ou sérique en air ambiant (à l'exception des insuffisances respiratoires chroniques pour lesquelles nécessité d'adapter à la gazométrie de base)
 - Troubles de la vigilance
 - PA systolique < 100mmHg
 - Lactate artériel > 2 mmol/L
 - Anomalies bilatérales à la radiographie thoracique ou au scanner thoracique
 - **l'association lopinavir/ritonavir**, identifiée comme médicament candidat potentiel à évaluer en essai clinique par l'OMS, peut être discutée, au cas par cas, de manière collégiale, au besoin avec l'appui de l'établissement de santé de référence local et d'un expert extérieur ;
 - à défaut, hydroxychloroquine selon le même niveau de collégialité.
 - Recherche et prise en charge d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique.
 - Suivi clinique et radiologique.
 - Suivi de l'excrétion virale si possible.

d) **Pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë ($\geq 6l O_2 mn^{-1}$) ou avec défaillance d'organes**

- Indication d'un traitement antiviral
 - **En l'absence de défaillance multiviscérale** : traitement par **remdesivir**, seule option thérapeutique formalisée bien que sans niveau de preuve, si excrétion virale documentée dans les prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires profonds (e.g. crachats induits, aspiration endotrachéale, lavage bronchoalvéolaire (LBA), en l'absence de contre-indications (amines vasopressives, inotropes, catécholamines, cytolysé hépatique supérieure à 5 fois la normale, clairance rénale $< 30 ml m^{-1}$ ou hémodialyse)².
 - **En présence d'une défaillance d'organe** (hors défaillance respiratoire)
 - association lopinavir/ritonavir³ avec monitoring pharmacologique
 - ou hydroxychloroquine, mais en tenant compte du fait que les modalités d'administration ne sont pas adaptées d'emblée
- Recherche et prise en charge d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique.

e) **Infection par le virus SARS-CoV-2 avec aggravation secondaire et absence d'excrétion virale (forme inflammatoire) :**

- Prise en charge usuelle du SDRA en réanimation.
- Corticothérapie par méthylprednisolone ou dexaméthasone à discuter au cas par cas.
- Pas d'indication de traitement antiviral en l'absence d'excrétion virale (RT-PCR négative sur prélèvements nasopharyngés et respiratoires profonds (qu'il s'agisse de crachats induits, d'aspiration endotrachéale ou de LBA).
- Recherche et prise en charge d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique.

Le HCSP recommande fortement la mise en place, en urgence, d'essais cliniques académiques, afin d'évaluer l'intérêt, l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements antiviraux, mais également par anti-IL6, interféron bêta, corticoïdes, ... ; il n'existe en effet aucun traitement validé à ce jour.

² Critères d'exclusion de l'utilisation en compassionnel : signes de défaillance multi-viscérale ; nécessité de vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle ; ALT $> 5 X$ la limite supérieure de la normale ; clairance de la créatinine $< 30 ml/min$ ou dialyse ou hémofiltration veino-veineuse continue

³ Attention aux interactions médicamenteuses, en particulier avec les drogues sédatives. Débuter à demi-dose et réaliser un suivi pharmacologique

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé le 23 mars 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Références

1. Avis du 5 mars 2020 relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2 <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
2. Avis provisoire relatif aux patients à risque de formes sévères de COVID-19 et priorisation du recours aux tests de diagnostic virologique (lettre du 10 mars 2020) <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=780>
3. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2. Version 3 du 15/03/2020 SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILMF coordonnées par la mission COREB nationale https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/RFE-COVID_V3_FINAL-1.pdf
4. Critères d'admission et modalités de prise en charge en réanimation en contexte pandémique : Position de la Commission d'Ethique de la SRLF du 20 Mars 2020. <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/Crit%C3%A8res-dadmission-COVID-19-CE-SRLF.pdf>
5. Recommandations d'utilisation de l'oxygénothérapie, J. Gonzales, C. Andrejak, C. Raheison, SPLF, GAV, GREPI [Annexe 3]
6. Sheahan T et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science Translational Medicine, 2017.
7. Sheahan T et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nature Communications, 2020. .
8. Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, 2020.
9. Mulangu S et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. NEJM, 2019.
10. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. Cao, NEJM March 18, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
11. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
12. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Gautret, IJAA 2020, in press].
13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020 Mar 10].
14. Position du groupe de travail Asthme et Allergies de la SPLF sur la prise en charge des asthmatiques pendant l'épidémie de COVID-19 http://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/G2A-covid-et-asthme_CRISALIS.pdf

Monsieur le Président,

Actuellement de nombreuses équipes de cliniciens tentent des démarches thérapeutiques et recherchent une collégialité sur un certain nombre de médicaments pouvant avoir des effets antiviraux, notamment lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir voire atazanavir; hydroxychloroquine et en réa des corticoïdes, anti-IL6...

Il serait important de disposer d'une position harmonisée sur le territoire, afin d'aider les équipes de terrain qui ont à prendre en charge un nombre de patients de plus en plus important.

Dans ce contexte, nous souhaiterions avoir des recommandations en urgence sur les aspects thérapeutiques. Vous pourrez vous appuyer sur l'avis du 5 mars, en lien avec l'ANSM et en auditionnant des cliniciens ayant pris en charge des patients dans les zones actuellement les plus touchées.

Trois sujets appellent particulièrement notre attention :

La dispensation de ces traitements pour la prise en charge des patients en hors-AMM, sans pour autant conduire à une rupture d'approvisionnement et une interruption de traitement pour les patients relevant du périmètre de l'autorisation de mise sur le marché de ces traitements ;

Certains de ces traitements sont utilisés dans le cadre d'essais cliniques (cf. liste en pièce jointe), il serait nécessaire d'identifier un cadre articulant :

- Les produits mobilisés dans les centres investigateurs, et ceux dans les centres non investigateurs ;
- Les modalités de prise en charge hors AMM quand des essais cliniques sont en cours.
- Les traitements utilisés en hors-AMM alors qu'aucun essai clinique n'est engagé parallèlement, et sans recommandation ou orientation de l'OMS ou de l'EMA.

Vous trouverez ci-dessous les Essais cliniques médicamenteux en France **AUTORISES**

- Discovery (Reacting – Inserm) : 4 bras : Kaletra vs Kaletra+ interferon β -1a. vs Remdesevir vs Standard of care (SOC)
- SARS-CoV2quine (IHU) : monobras – étude terminée

Nous sommes pleinement conscients que cette saisine en urgence ne pourra s'appuyer que des données partielles, sachant que la recherche se poursuit et que des résultats qui sont attendus prochainement.

Nous souhaiterions disposer de ces recommandations en fin de semaine, même sous forme provisoire.

Cordialement,

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Sibylle Bernard-Stoecklin, SpF
Daniel Camus, HCSP
Céline Cazorla HCSP
Christian Chidiac, président du GT
Emmanuel Debost, HCSP
Bruno Hoen, HCSP
Didier Lepelletier, HCSP, co-président du GT
Bruno Lina, CNR
Catherine Leport, Coreb
Charles-Edouard Luyt
Sophie Matheron, HCSP
Nathalie Morgenstern, ANSM
Elisabeth Nicand, HCSP
Henri Partouche, HCSP
Bruno Pozzetto, HCSP
Michel Setbon HCSP
Sylvie Van Der Werf, CNR

Personnes auditionnées

Florence Ader, SPILF, Coordinatrice essai DisCoVery
Claire Andrejak SPLF (Société de pneumologie de langue française)
Philippe Brouqui, IHU, Marseille
Xavier Duval SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
Gaëtan Gavazzi, SFGG (Société Française de Gériatrie et Gérontologie)
Benoit Guery, SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
Agnès Lefort SNFMI (Société nationale française de médecine interne)
Marc Leone : SFAR (Société française d'anesthésie-réanimation)
Xavier Lescure : SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
France Mentré, INSERM
Patrick Mismetti, SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique)
Yann Nguyen, SNFMI (Société nationale française de médecine interne)
Matthieu Revest SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
Caroline Semaille détachée de l'Anses auprès de Reacting et Olivier Hermine, CHU Necker
Yazdan Yazdanpanah, Reacting

SG-HCSP : Sylvie Floreani,

Annexe 3

Recommandations d'utilisation de l'oxygénothérapie J. Gonzales, C. Andrejak, C. Raherison SPLF, GAV, GREPI

L'oxygénothérapie vise à corriger l'hypoxémie artérielle par augmentation de la fraction d'oxygène dans l'air inspiré (FiO₂)

1) L'oxygène est administré au patient par voie nasale au moyen de :

Lunettes à O₂

Lunettes type Optiflow permettant une FiO₂ élevée et une humidification de l'air inspiré (humidificateur chauffant intégré).

Sonde nasale : doit être à disposition et à utiliser sur indications particulières (endoscopie, besoins de débits très élevés d'O₂, examens diagnostiques tels que polygraphie sous O₂)

Ou par voie faciale au moyen de :

Masque type Venturi «ventimask» permet plus de précision dans l'administration d'O₂ (chaque bague de couleur correspond à un pourcentage d'O₂ avec un débit inscrit en L/min). Ce masque permet une oxygénothérapie dite de «contrôle» avec des FiO₂ de 28 à 40% (débit inférieur à 10L/min)

Masque haute concentration (NRM non rebreathing mask)

Mise sous oxygène avec un dispositif à pression positive (CPAP ou PPC, ventilation non invasive)

Proposition 1 dans le cadre de malades COVID19+:

-Devant le risque d'aérosolisation, commencer par utiliser les lunettes à O₂. Si le débit dépasse 6l/mn mettre un masque chirurgical sur le visage du malade, au-dessus des lunettes

En cas d'échec de l'O₂ en lunettes nasales mettre un masque haute concentration au débit nécessaire empêchant le masque de se dégonfler et appeler le réanimateur pour avis ou installer d'autres méthodes d'oxygénation.

INDICATIONS

Hypoxémie : il s'agit de la baisse du contenu en O₂ dans le sang; l'objectif de l'oxygénothérapie est de maintenir une SpO₂ supérieure ou égale à 92 % chez tous les patients.

Sous réserve d'une prescription médicale différente l'O₂ doit être titré en vue de maintenir une saturation cible (92%) avec le plus petit débit possible; les modalités de la titration doivent être prescrites.

Par exemple : augmenter O₂ de 2 l à 6 l/mn afin d'obtenir une SpO₂ entre 91 et 93%

PRÉCAUTIONS

Tout patient atteint de BPCO est à risque d'hypoventilation alvéolaire en cas d'oxygénation intempestive ; la titration du débit d'O₂ doit se faire de cas en cas sur prescription médicale et par « oxygénothérapie contrôlée » :

gazométries sériées à des débits croissants d'O₂ en tolérant au maximum + 1kPa de pCO₂ par rapport à la valeur initiale (ceci dépendant de la valeur de départ) ou encore titration avec un monitoring continu du CO₂ (capnographie transcutanée).

Le simple recours à la SpO₂ est insuffisant ici.

Proposition 2 dans le cadre de malades COVID19+:

- Poser l'indication d'O₂ si SpO₂ <92%
- prescrire un débit variable avec comme cible une SpO₂ à 92%
- surveiller avec la SpO₂, sauf chez les malades atteints de BPCO ou un contrôle du GDS sous O₂ sera nécessaire en cas de gros débits d'O₂

Annexe 4 :**Position du groupe de travail Asthme et Allergies de la SPLF sur la prise en charge des asthmatiques pendant l'épidémie de COVID-19**

Les asthmatiques et notamment les asthmatiques sévères sont une population à risque d'infections respiratoires virales sévères qui peuvent par ailleurs induire des exacerbations de l'asthme. La majorité des exacerbations d'asthme sont en effet liées à des infections virales hors situation d'absence de traitement anti-inflammatoire.

Le rôle potentiel de l'inflammation T2 dans la diminution des capacités de défense anti-virale de l'épithélium bronchique est évoqué pour expliquer cette susceptibilité. Le traitement par corticoïdes inhalés, voire les biothérapies, permettent de réduire les exacerbations virales, en réduisant l'inflammation T2 et peut-être en inhibant la réplication virale. Il en est de même de l'utilisation de l'azithromycine dans l'asthme sévère.

Dans l'épidémie actuelle de COVID-19, les asthmatiques ne semblent pas surreprésentés, d'après les données préliminaires dont on dispose. Néanmoins, il n'existe pas de donnée spécifique concernant les exacerbations d'asthme et a fortiori les exacerbations graves, en relation directe avec cette infection. D'un point de vue théorique, il n'est pas exclu que l'infection par COVID-19 puisse être responsable d'une exacerbation d'asthme.

Proposition 1. Traitement de fond

Tous les traitements de fond de l'asthme doivent être maintenus pendant la période de l'épidémie et adaptés pour que l'asthme soit parfaitement contrôlé (à évaluer sur un score de symptôme habituel comme l'ACT, l'ACQ ...). Notamment, le traitement de fond par corticoïdes inhalés, éventuellement associé à d'autres molécules (LABA, LAMA, montelukast...), doit être maintenu pendant la période de l'épidémie. Les corticoïdes inhalés n'exposent pas à un risque d'infection virale respiratoire plus sévère en général et d'infection par le SARS-CoV-2 sur les données disponibles.

De même, les biothérapies commercialisées (omalizumab, mepolizumab, benralizumab) et en ATU (dupilumab) doivent être maintenues, en gardant le rythme des injections prescrit. En effet, les biothérapies prescrites dans l'asthme ne sont pas immunosuppressives. Ces médicaments peuvent être injectés par le patient à domicile, s'il a été formé par un personnel soignant, pour éviter les déplacements vers des établissements de soins.

La corticothérapie orale au long cours doit comme habituellement être maintenue à la dose minimale efficace pour contrôler l'asthme et doit être poursuivie si elle est nécessaire pour conserver un bon contrôle de l'asthme.

Proposition 2. Initiation des biothérapies

En cas de mauvais contrôle de l'asthme, il n'y a pas de raison de différer le début d'une biothérapie si elle est indiquée. Il est recommandé de ne pas débiter comme habituellement une biothérapie pendant une exacerbation, pour ne pas influencer les paramètres d'évaluation du traitement.

Proposition 3. -Traitement des exacerbations

La corticothérapie systémique est le traitement de l'exacerbation d'asthme. Le retard à l'initiation peut être fatal. En cas d'exacerbation d'asthme fébrile, même avec suspicion d'infection par COVID-19, il ne faut pas retarder l'administration des corticoïdes systémiques à la posologie habituelle (0.5 à 1 mg/kg), notamment de pas attendre un résultat de test diagnostique RT-PCR. La durée de traitement habituelle (5 jours) doit être maintenue même si l'infection par COVID-19 est confirmée. Les corticoïdes ne sont pas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), molécules associées à des formes plus graves d'infection par COVID-19.

L'utilisation des nébulisations peut augmenter la dissémination du virus dans les aérosols et nécessite des précautions pour les soignants (lunettes, masque FFP2, surblouse) mais aussi pour l'entourage.

Les bronchodilatateurs doivent être administrés en priorité pas chambre d'inhalation si la situation clinique le permet

L'utilisation des nébulisations à domicile, chez un patient suspect ou confirmé, doit donc être limitée au maximum., l'utilisation d'une chambre d'inhalation est à prioriser.

Proposition 4. Prévention

Les mesures barrières et le confinement doivent être appliquées selon les recommandations actuelles. En cas de profession à risque d'exposition au COVID-19 (soignants, enseignants...), l'aménagement du poste de travail doit être discuté avec l'employeur et le médecin du travail en fonction de la sévérité et du contrôle de l'asthme ainsi que la prise ou non d'une corticothérapie orale au long cours.

Au total, les médicaments de l'asthme doivent être poursuivis à dose efficace pour que l'asthme, quelle que soit sa sévérité, soit contrôlé durant cette période épidémique à COVID-19

References

1. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:667-74.
2. Contoli M, Ito K, Padovani A, Poletti D, Marku B, Edwards MR, et al. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells. *Allergy* 2015; 70:910-20.
3. Portales-Cervantes L, Crump OM, Dada S, Liwski CR, Gotovina J, Haidl ID, Marshall JS. IL-4 Enhances Interferon Production by Virus-Infected Human Mast Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Feb 26.
4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
5. Lupia T, Scabini S, Pinna SM, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019-novel coronavirus outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar 7. pii: S2213-7165(20)30050-3. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
6. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. Published 2020 Jan 2. doi:10.1183/13993003.00588-2019