

## AVIS

---

### relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2

5 mars 2020

---

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 3 février 2020 par la Direction générale de la santé (DGS) afin de solliciter l'avis des experts s'agissant de la prise en charge des cas confirmés d'infection par le nouveau coronavirus (SARS-CoV2)

#### Éléments de contexte :

Le 31 décembre 2019 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été informée par les Autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés avaient un lien avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020 un nouveau virus émergent a été identifié par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné par l'OMS virus 2019-nCoV (novel coronavirus), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19 (Coronavirus disease).

Le 30 janvier 2020 au regard de l'ampleur de l'épidémie l'OMS a déclaré que cette épidémie constituait une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI).

Le HCSP a réactivé le groupe « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » composé d'experts du HCSP ainsi que d'experts n'appartenant pas au HCSP.

Un sous-groupe dédié à la partie prise en charge des cas de COVID-19 a été constitué afin de répondre à la saisine de la DGS.

## Table des matières

1. Epidémiologie ; définition des cas.....	4
2. Aspects virologiques.....	4
3. Point sur modes de transmission.....	5
4. Clinique .....	6
4.1 Description des cas .....	8
4.1.1 Présentation clinique.....	8
4.1.2 Description des cas d'aggravations secondaires .....	9
4.2 Formes pauci et asymptomatiques .....	9
4.3 Formes cliniques chez l'enfant et la femme enceinte.....	10
4.3.1 Formes pédiatriques.....	10
4.3.2 Femmes enceintes.....	10
4.4 Critères de gravité (OMS/tableau 2 p 3) .....	11
4.4.1 Les critères suivants permettent de définir une pneumonie sévère : .....	11
4.4.2 Les critères de gravité des pneumonies de l'OMS sont les suivants [46].....	11
4.4.3 Critères de gravité chez les malades hospitalisés en réanimation .....	12
4.5 Facteurs de risque d'évolution défavorable .....	12
4.5.1 Caractéristiques démographiques.....	12
4.5.2 Présentation clinique.....	12
4.5.3 Anomalies biologiques.....	13
4.5.4 Anomalies radiologiques.....	13
4.5.5 Facteurs prédictifs de mortalité chez les patients admis en réanimation.....	13
4.5.6 Surinfections bactériennes ou fongiques.....	14
5. Thérapeutique .....	15
5.1 Traitement spécifique.....	15
5.1.1 Remdesevir (GS-5734) .....	15
5.1.2 Autres candidats .....	18
5.2 Traitements non spécifiques .....	19
5.2.1 Prise en charge des formes graves en réanimation .....	19
6. Critères permettant la sortie d'hospitalisation des patients « cas confirmés ».....	22
6.1 Critères cliniques.....	22
6.2 Critères virologiques .....	22
7. Le HCSP recommande .....	23
7.1 Aspects thérapeutiques spécifiques.....	23
7.1.1 Les options thérapeutiques sont : .....	23

7.1.2	En conséquence, le HCSP recommande : .....	23
7.2	Critères de sortie d'isolement.....	25
7.2.1	Pour un patient non traité quelle que soit la gravité clinique : .....	25
7.2.2	Pour les patients avec forme grave, ayant reçu un traitement antiviral (quel que soit le traitement antiviral et quelle que soit la gravité clinique) : .....	25
7.3	Suivi .....	26

**Avertissement : Cet avis est provisoire ; l'évolution très rapide de l'épidémiologie pourrait rendre certaines recommandations difficilement applicables, en particulier en phase 3 de l'épidémie.**

## 1. Epidémiologie ; définition des cas

En date du 27 février 2020, 82 132 cas confirmés de COVID-19 ont été rapportés par 46 pays, dont 3604 cas hors de Chine, et 2801 décès (ECDC [1]). En Chine, sur les 44672 premiers cas confirmés (jusqu'au 11/02/20), 81% ont présenté une forme modérée, 19% une forme sévère ou critique, et 2,3% sont décédés. Le taux de mortalité semble inférieur chez les cas exportés hors de Chine : 54 décès sur 3604 cas (1,5%) au 27 février.

On assiste début mars 2020 à une multiplication des clusters et des cas isolés sans contact identifié.

L'importation de cas de COVID-19 depuis la Chine dans d'autres pays a été observée dès le début de l'épidémie à Wuhan en Chine. En date du 27/02, tous les continents sont touchés et les pays notifiant le plus de cas confirmés sont la République de Corée (1595 cas), l'Italie (400), le Japon (186), l'Iran (139 cas) et Singapour (93 cas) [1].

Un dispositif de surveillance du COVID-19 a été mis en place dès le 10 janvier 2020 en France, avec pour objectif de détecter précocement tout cas importé sur le territoire national et de prévenir les transmissions secondaires [2].

La définition de cas de COVID-19 évolue régulièrement en fonction de la situation épidémiologique et des connaissances disponibles sur les manifestations cliniques de la maladie [3]. La définition d'un cas possible en vigueur le 03 mars 2020 (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>) comprend l'association d'un critère clinique (une infection respiratoire aiguë) et d'un critère épidémiologique (séjour/voyage dans une zone d'exposition à risque [4] ou contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19), sauf dans le cas de personnes présentant des signes de détresse respiratoire aiguë pour laquelle aucune étiologie n'a pu être identifiée. Un cas confirmé est une personne, symptomatique ou non, avec un prélèvement confirmant l'infection par le SARS-CoV-2.

## 2. Aspects virologiques

- Les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae*. Ce sont de grands virus enveloppés à ARN simple brin, subdivisés en 4 genres *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* et *Deltacoronavirus* responsables de diverses infections chez de nombreux animaux. Dans l'espèce humaine, seuls sont pathogènes certains alpha- et betacoronavirus ; ils sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses pouvant être bénignes ou sévères. Leur ARN simple brin code une volumineuse ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface (S pour *Spike protein*) responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique et permettant la liaison à un récepteur de l'hôte.
- Avant le présent épisode, deux coronavirus humains ont été à l'origine d'épidémies majeures au début du XXI<sup>ème</sup> siècle. Il s'agit du SARS-CoV (pour Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) et du MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus).
  - Le SARS-CoV, un betacoronavirus du sous-genre *Sarbecovirus*, a émergé en 2002 ; il a été responsable d'une épidémie de syndromes respiratoires centrée sur la Chine ayant touché une trentaine de pays, avec une mortalité proche de 10%. L'épidémie a été contrôlée mi-2003 à la suite du confinement strict des patients.

- Le MERS-CoV, un betacoronavirus du sous-genre *Merbecovirus*, a émergé en 2012 ; il est responsable de syndromes respiratoires sévères principalement observée en Arabie saoudite et dans quelques pays limitrophes. La transmission interhumaine est peu efficace mais les infections respiratoires qui en résultent sont grevées d'une lourde mortalité (plus de 30%). Ce virus circule à bas bruit avec une recrudescence saisonnière.
- Ces deux virus sont responsables de zoonoses avec pour principal réservoir des chauves-souris. Des hôtes intermédiaires ont facilité le saut d'espèce vers l'être humain, notamment la civette palmiste pour le SARS-CoV et le dromadaire pour le MERS-CoV.
- Le SARS-CoV-2 (initialement nommé 2019-nCoV) a émergé dans l'espèce humaine au cours du dernier trimestre de 2019 à Wuhan. Sur le plan virologique, ce virus est très proche du Sars-CoV, ce qui a conduit les taxonomistes à le placer dans la même espèce (suivi du chiffre 2 pour le différencier du précédent) [5]. Malgré une homologie de séquences de seulement 79% entre des deux virus [6].
- Le SARS-CoV-2 partage deux éléments majeurs de similarité avec le SARS-CoV : la polymérase RdRp et la glycoprotéine S. Ce dernier caractère explique que les deux virus utilisent le même récepteur cellulaire, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) de type 2. Le SARS-CoV-2 présente une très forte homologie (96%) de séquences avec certains virus de chauves-souris mais la source de la contamination humaine reste encore inconnue, même si l'emballement de l'épidémie se situe entre la fin du mois d'octobre et la première quinzaine de novembre 2019 autour du « marché aux poissons » de Wuhan en Chine. Le SARS-COV-2 présente également une très forte homologie de séquence (90%) avec des virus de pangolin, suggérant que celui-ci pourrait constituer un hôte intermédiaire, ce qui nécessite toutefois d'être confirmé.

### 3. Point sur modes de transmission

Bien que les premiers cas d'infection par SARS-CoV-2 aient été identifiés comme liés à des contacts avec des animaux vivants du marché aux poissons de Wuhan, la transmission interhumaine a été depuis documentée avec l'identification de clusters et d'une augmentation rapide du nombre de cas [7].

Les différentes estimations de l'indice de reproduction de base ( $R_0$ ) compatibles avec la dynamique initiale à Wuhan publiées à ce jour se situent globalement entre 2 et 3 [8-16], indiquant une transmissibilité du SARS-CoV-2 supérieure à celle de la grippe saisonnière et du MERS-CoV, et comparable avec celle du SARS-CoV.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. Le virus est retrouvé dans les voies aériennes supérieures et potentiellement dans les voies aériennes profondes.

La transmission des coronavirus des surfaces contaminées vers les mains n'a pas été prouvée. Cependant, elle ne peut être exclue, à partir de surfaces fraîchement contaminées par les sécrétions. Par ailleurs, les coronavirus survivent jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. Ainsi la transmission manuportée à partir de l'environnement est possible.

Le SARS-CoV-2 peut être retrouvé dans les liquides biologiques dont les selles, toutefois, le caractère infectieux du virus détecté dans les selles chez certains cas n'est pas avéré et le risque de transmission fécale du virus SARS-CoV2 n'a pas été documenté [16, 17]. L'excrétion du virus a pu être mise en évidence chez certains patients après la disparition des symptômes [18].

Une publication portant sur un cluster familial de six personnes a révélé la positivité de la PCR pour le virus SARS-CoV-2 dans le sérum de 2 patients, ce qui indiquerait l'existence d'une virémie essentiellement chez les patients les plus sévèrement atteints au niveau pulmonaire [19.] comme cela avait été rapporté avec le SRAS [20], et qui semble confirmé par l'étude des premiers cas français (communication du CNR). L'ARN du virus a également été détecté dans les échantillons de sang des patients avec une atteinte parenchymateuse et/ou sévère [21].

En outre, la transmission de SARS CoV2 à partir de personnes asymptomatiques a été décrite dans le cadre de clusters intrafamiliaux (cf chapitre 4 : formes pauci-symptomatiques).

La présence de virus dans les organes tels que le foie, le cœur et les reins n'est pas documentée. Seule une étude décrit la présence de virus dans les conjonctives [22].

#### **4. Clinique**

Plusieurs publications rapportent les caractéristiques des patients infectés et la présentation clinique des premiers cas de de CoVID-19 en Chine. Deux publications rapportent des cas cliniques pris en charge en Allemagne et aux Etats-Unis. [19, 21, 23 - 29].

La létalité globale est estimée à 2.3%, parmi 44 672 cas confirmés [30].

##### **Caractéristiques des patients**

- Les caractéristiques de 72 314 cas répertoriés au 11/02/2020 sont décrits par le CDC chinois [44 672 cas confirmés (62%)], 16 186 cas suspectés, 10 567 cas diagnostiqués sur des critères cliniques, et 889 cas asymptomatiques (1%).
- La distribution en fonction des classes d'âge est la suivante : < 10 ans =1% ; 10-19 ans=1% ; 20-29 ans=8% ; 30-79 ans= 87% ; ≥ 80 ans= 3%. [30]
- Les principales caractéristiques cliniques des patients hospitalisés atteints de CoVID-19 sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques des patients hospitalisés présentant une infection documentée à SARS-CoV-2**

Référence	Chan J F-W et al. Lancet, 24/01/2020 [19]	Huang C et al. Lancet, 24/01/2020 [21]	Chen N et al. Lancet, 29/01/2020 [23]	Wang D et al. JAMA, 07/02/2020 [28]	Guan W-j et al NEJM 28/02/2020 [33]
Nombre de cas	6	41	99	138	1099
Type d'étude	Cluster familial	Étude prospective	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Étude rétrospective
Age en années	Extrêmes : 33-66	Médiane : 49,0	Médiane : 55,5	Médiane : 56	Médiane : 47
Sexe masculin	3/6	30 (73%)	67 (67,7%)	75 (54,3%)	602 (58,5%)
Comorbidités	4/6	13 (32%)	50 (51%)	64 (46,4%)	222 (21,5%)
Intervalle symptômes/admission	7 j (médiane)	6,5-8 j (du début à la dyspnée)	-	7 j (médiane)	
Fièvre	4/6	40 (98%)	82 (83%)	136 (98,6%)	> 38°C 221/1015 (21,8%)
Température degré C°	37,75 (médiane)	-	-	-	38,3 (médiane)
Toux	4/6	31 (76%)	81 (82%)	82 (59,4%)	745 (67,8%)
Dyspnée	-	22 (55%)	31 (31%)	43 (31,2%)	205 (18,7%)
Myalgies	-	18 (44%)	11 (11%)	48 (34,8%)	164 (14,9%)
Confusion	-	-	9 (9%)	-	--
Céphalées	-	3 (8%)	8 (8%)	9 (6,5%)	150 (13,6%)
Mal de gorge	-	-	5 (5%)	24 (17,4%)	153 (13,9%)
Rhinorrhée	-	-	4 (4%)	-	Congestion nasale 53 (4,8%)
Douleur thoracique	-	-	2 (2%)	-	--
Diarrhée	2/6	1 (3%)	2	14 (10,1%)	42 (3,8%)
Nausées vomissements	-	-	1 (1%)	19 (13,7%)	55 (5,0%)
Diagnostic clinique de pneumonie					972/1067 (91,1%)
Pneumonie bilatérale	-	41 (100%)	74 (75%)	138 (100%)	--
Pas d'anomalie à la tomodynamométrie thoracique					157/877 (17,9%)
Opacités verre dépoli	6/6	-	14 (14%)	138 (100%)	550/975 (56,4%)
Pneumothorax	-	-	1 (1%)	-	--
SDRA	-	12 (29%)	17 (17%)	27 (19,6%)	37 (3,4%)
Réanimation	-	13 (32%)	-	36 (26%)	5%
Décès	-	6 (15%)	11 (11%)	6 (4,3%)	15 (1,4%)
Virémie ou « ARN-émie »	2/6	6 (15%)	-	-	
Surinfections bactériennes /fongiques	-	4 (10%)	-	-	

## 4.1 Description des cas

### 4.1.1 Présentation clinique

Selon les données disponibles à ce jour la période d'incubation serait de 4.9 jours [4.4-5.5] [31] à 6,4 jours [32]. ; sa médiane est de 4 jours (2-7) dans l'étude de Guan W et al. [33].

Les délais d'admission des patients par rapport au début des signes sont de 6,5 jours à 7 et 8 jours respectivement [21, 28].

Selon l'étude du CDC chinois, 81% des formes cliniques étaient modérées, 14% sévères (dyspnée, fréquence respiratoire  $\geq 30/\text{mn}$ ,  $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ ,  $\text{PiO}_2 < 300$ , et/ou infiltrat pulmonaire  $> 50\%$  en 24-48h), et 5% critiques (SDRA, choc septique, et/ou défaillance multiviscérale [30].

Le délai de survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) par rapport au début des signes est de 9 j [21, 28],

Un syndrome de détresse respiratoire est survenu dans 29%, 17,6 et 19% dans les 3 séries publiées respectivement [21, 23, 28].

Une première étude a porté sur 41 patients hospitalisés à Wuhan entre le 16 décembre 2019 et le 02 janvier 2020 : les signes de début de la maladie étaient de la fièvre, de la toux et des myalgies ou une asthénie dans respectivement 98%, 76% et 44% des cas. L'évolution était marquée par l'apparition d'une dyspnée dans 55% des cas, après un délai médian de 8 jours, un SDRA dans 29% des cas, une admission en unité de soins intensifs dans 32%, avec ventilation mécanique invasive pour 4 patients (10 %), et oxygénation extracorporelle de membrane (ECMO) pour 2 (5%). Tous les patients avaient une pneumonie. La tomodensitométrie thoracique a identifié 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 consolidations pulmonaires lobulaires et sous-segmentaires dans les formes admises en réanimation. Chez 877 patients hospitalisés, Guan W-j et al ne retrouve pas d'anomalie à la tomodensitométrie thoracique pour 157 d'entre eux (17.9%) [33].

Enfin, six patients (15%) avaient une virémie positive (ARN circulant positif pour SARS-CoV2) et quatre patients (11%) ont présenté une surinfection pulmonaire [21]

Parmi 99 cas hospitalisés entre le 1er et le 20 janvier 2020, 31 % avaient quitté l'hôpital le 25 janvier, 11 % étaient décédés et 58 % étaient toujours hospitalisés (Tableau 1) [13]. Les principaux signes cliniques étaient une fièvre (83%), une toux (82%), une dyspnée (31%), des myalgies (11%). Il existait des comorbidités pour 51% des patients. L'imagerie retrouvait une pneumonie unilatérale (25%), bilatérale (75%) et des opacités multiples en verre dépoli (14%). Une admission en réanimation a été nécessaire pour 13% des patients. L'évolution s'est faite vers un SDRA (17%), une insuffisance rénale aiguë (3%), une insuffisance respiratoire aiguë (8%), un choc septique (4%), ou une pneumonie sous ventilation assistée (1%). *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus flavus* et *Candida glabrata* ont été isolés chacun chez un patient et *Candida albicans* chez trois patients (infections invasives). Quelques patients se sont rapidement détériorés avec évolution vers un SDRA, un choc septique ou une défaillance multiviscérale. Ces infections graves concernaient plus volontiers les patients de sexe masculin, âgés et avec comorbidités [23].

Sur le plan clinique, il existe différentes présentations :

- une présentation simple au cours de laquelle le virus reste indétectable dans le sang (données actuelles) ;



- des formes compliquée avec une aggravation vers le 7<sup>ème</sup> jour qui se traduit 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 et une leucopénie.

#### 4.1.2 Description des cas d'aggravations secondaires

Plusieurs études convergent pour décrire une période charnière correspondant à l'aggravation de certains patients : apparition d'une dyspnée vers J8 et d'une détresse respiratoire à J9 [21], J5 et J8 [28]. Huang et al. décrivent des concentrations plasmatiques d'IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A et TNF $\alpha$  plus élevées chez les patients de réanimation par rapport aux autres patients [21]. Au total, sont recensées 14% de formes graves [30] et 5% critiques.

L'expérience, certes limitées, des premiers patients hospitalisés à Paris chez lesquels un monitoring de l'excrétion virale a été réalisé, montre trois profils de patients : patients pauci-symptomatiques, patients évoluant en deux phases avec une aggravation clinique à J10 dont un patient chez lequel l'excrétion virale était négative, posant la question d'une pathologie pulmonaire d'origine immunologique plutôt que virale. De plus, il a été observé chez un patient traité un rebond de l'excrétion virale après l'arrêt du traitement au cinquième jour [données non publiées].

## 4.2 Formes pauci et asymptomatiques

L'existence de formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques est avérée. Dans le suivi d'une cohorte de 114 allemands rapatriés de la province de Hubei, considérés comme asymptomatiques, et ayant bénéficié d'une recherche de la présence du SARS-CoV-2 par écouvillonnage de gorge et RT-PCR, 2 (1,8%) étaient positifs. Ces deux patients ont été hospitalisés et sont restés non fébriles et asymptomatiques (en dehors d'une discrète pharyngite chez l'un des deux) à 7j [34]. Dans le suivi de 18 sujets au sein de deux clusters familiaux en Chine, un des sujets contact proche d'un cas et resté asymptomatique a été testé positif sur un écouvillonnage nasal [35].

Dans le cadre d'un autre cluster familial, une patiente porteuse asymptomatique a également été décrite (Bai, 2020). Elle est considérée comme ayant infecté 5 membres de sa famille, même si d'autres sources de contamination ne peuvent être exclues.

Dans le cluster de cas décrit à Munich, la patiente index se plaignait d'une sensation de chaleur et de quelques myalgies pendant les deux journées de réunion à la suite desquelles ont été déclarés plusieurs cas secondaires [24].

Une potentielle transmission pré-symptomatique du SARS-CoV-2 a été décrite par Tong (province de Zhejiang en Chine). La seule exposition potentielle a été un dîner partagé avec un collègue de Wuhan, asymptomatique lors du dîner, et ayant développé des symptômes le lendemain. Les deux cas confirmés ont développé des symptômes 4 et 6 jours après un dîner avec un collègue de Wuhan asymptomatique, et ont transmis l'infection à 3 autres personnes de leurs familles, lesquelles étaient asymptomatiques au moment de la confirmation du diagnostic [36].

Pan et al. ont décrit un cluster familial à partir d'un patient index voyageant de Wuhan à Guanzhou avec sa femme et son fils. Le cas index a présenté des symptômes 4 jours après le voyage et le diagnostic a été confirmé par prélèvement naso-pharyngé. Les parents contacts sont demeurés asymptomatiques, cliniquement et radiologiquement, mais le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé chez eux 6 jours plus tard [37].

Yu et al. suggèrent également une possible transmission pendant la phase d'incubation au sein d'un cluster familial (Shanghai). En effet, le premier cas diagnostiqué est survenu chez un patient de 88 ans peu autonome, n'ayant pas quitté son domicile, et dont les seuls contacts se résument à 4 membres de la famille, asymptomatiques au moment des contacts et dont 3 ont présenté une infection à SARS-CoV-2 secondairement [38].

Dans un autre travail d'un groupe de modélisateurs piloté par Columbia University, il a été montré que des « infectés non répertoriés » (ce qui inclut notamment des sujets asymptomatiques) ont largement contribué à la transmission du virus. La transmission par ces personnes est capitale pour décrire l'épidémie actuelle en Chine et notamment sa propagation rapide malgré les mesures de confinement. Avec des approches méthodologiques complexes, ils déduisent que la fraction des « infectés non répertoriés » serait de 86% (95% CI: [82%-90%]) dans la ville de Wuhan avant le début des mesures de confinement et serait la source d'infection pour deux tiers des cas documentés. Mais ils précisent qu'après l'imposition de restrictions de voyage et de mesures de contrôle, ce chiffre a considérablement diminué. Durant cette première période, ces « infections non documentées » auraient été aussi contagieuses (52%) que les infections documentées ([44%-69%])[39].

Dans un autre travail sur les données du bateau de croisière Diamond Princess, le pourcentage de cas asymptomatiques a été estimé à 34,6% (95% CrI : 29,4%-39,8%). Ce travail souligne également que la plupart des infections se produisent avant le début de la quarantaine de 14 jours. Les auteurs précisent que leurs résultats sont en accord avec les données sur les japonais rapatriés de Wuhan [40].

### 4.3 Formes cliniques chez l'enfant et la femme enceinte

#### 4.3.1 Formes pédiatriques

Les enfants et adolescents sont beaucoup moins souvent atteints de formes symptomatiques : ceux de moins de 10 ans représentent 1% des cas, ceux de 10 à 19 ans 1% des 72 314 cas chinois décrits par Wu [30]. Cette particularité est partagée avec l'infection à MERS-CoV.

Un très petit nombre de cas a été décrit, y compris chez des enfants de moins de 1 an (9 cas, dont 7 filles, âgés de 28 jours à 11 mois [41]) avec des formes cliniques peu sévères et des formes asymptomatiques même si des cas de détresse respiratoire aiguë et de choc septique ont été publiés ; des signes digestifs (diarrhée, vomissements) ont été rapportés dans 1 cas.

L'explication du faible nombre de cas pédiatriques et de la fréquence des formes cliniques atténuées dans cette population reste à approfondir, même s'il s'agit d'une observation partagée avec d'autres virus respiratoires comme la grippe.

#### 4.3.2 Femmes enceintes

À ce jour, deux publications sur COVID-19 concernent les femmes enceintes [42]. L'une porte sur 9 femmes, âgées de 26 à 40 ans, avec infection documentée à SARS-CoV-2 au troisième trimestre de grossesse [36 à 39 semaines d'aménorrhée (SA)+4j] et aucune comorbidité. Les symptômes initiaux étaient une fièvre dans tous les cas, avec toux (4 cas), myalgies (3 cas), mal de gorge (2 cas), malaise (2 cas), signes digestifs (1 cas) et dyspnée (1 cas). Des signes de souffrance fœtale étaient notés dans 2 cas, des signes de pré-éclampsie dans 1 cas. Sur le plan biologique, 5 cas avaient une lymphopénie et 3 une cytolysé hépatique. Toutes ces femmes ont été césariées, dont 2 avant terme (mais après 36 SA). Le scanner thoracique montrait des images en verre dépoli dans 8 cas sur 9. Toutes

ont bénéficié d'une antibiothérapie empirique et d'une oxygénothérapie. L'évolution maternelle a été favorable dans tous les cas, sans survenue de détresse respiratoire. Parmi les 9 enfants nés vivants sans signe respiratoire, tous avaient un score d'Apgar à 8-9 à 1 minute et 9-10 à 5 minutes. Les prélèvements effectués dans 6 cas (liquide amniotique, sang du cordon, prélèvement pharyngé du nouveau-né, lait maternel) étaient tous négatifs pour le SARS-CoV-2 par PCR. Les auteurs concluent que cette petite série n'apporte aucun élément en faveur d'une gravité particulière de l'infection maternelle en fin de grossesse et d'une transmission verticale.

L'autre publication concerne aussi 9 femmes enceintes (dont 1 grossesse gémellaire) et rapporte l'absence de différence dans la présentation clinique de l'infection, par rapport à la population générale, des signes de souffrance fœtale dans 6 cas sur 9, un accouchement par césarienne dans 7 cas et 6 accouchements prématurés [43]. Cette dernière étude propose des principes de prise en charge des femmes enceintes avec COVID-19 confirmé ou suspecté.

Cependant il faut rappeler, en l'absence de données sur de plus larges séries de COVID-19, qu'un lien entre grossesse et sévérité morbidité et mortalité de l'infection maternelle a été rapporté pour les autres infections graves dues à d'autres coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV) ou au virus de la grippe, ainsi qu'un lien entre issues défavorables de grossesse d'autre part et infection à MERS-CoV ou SARS-CoV d'autre part [44].

#### 4.4 Critères de gravité (OMS/tableau 2 p 3)

##### 4.4.1 Les critères suivants permettent de définir une pneumonie sévère :

Fièvre ou suspicion d'infection respiratoire associée à l'un des signes suivants :

- SpO2 <90% en air ambiant
- tachypnée avec fréquence respiratoire >30/min
- insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique (non invasive ou invasive)
- Insuffisance circulatoire aiguë associée (sepsis ou choc septique selon la définition récente [45])

##### 4.4.2 Les critères de gravité des pneumonies de l'OMS sont les suivants [46]

- pour les adolescents ou les adultes, une fièvre ou une suspicion d'infection respiratoire associée à l'un des signes suivants : fréquence respiratoire > 30/min, détresse respiratoire aiguë sévère, ou saturation périphérique en oxygène < 90% en air ambiant ;
- pour les enfants, toux ou difficultés respiratoires associées à l'un des signes suivants : cyanose ou saturation périphérique en oxygène < 90%, détresse respiratoire aiguë (geignement, tirage), signes de pneumonie avec un signe d'alarme : prise de boisson ou allaitement impossible, léthargie ou perte de connaissance, ou convulsions. Les autres signes de pneumonie peuvent être présents : balancement thoracique, tachypnée (<2 mois, ≥ 60/min ; 2-11 mois, ≥ 50/min ; 1-5 ans, ≥ 40/min). Le diagnostic est clinique, la radiographie thoracique permettant d'exclure des complications.

L'OMS distingue plusieurs syndromes cliniques associés au SRAS-CoV-2 ; la maladie non compliquée, la pneumonie non sévère, la pneumonie sévère, le syndrome de détresse respiratoire aigu, le sepsis et le choc septique.

Les critères de sévérité sont variables d'une publication à l'autre, Wu et al. définissent la pneumonie sévère comme l'existence d'une dyspnée, d'une fréquence respiratoire ≥

30/min, d'une saturation en oxygène  $\leq 93\%$ , d'un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , ou des infiltrats radiologiques pulmonaires  $> 50\%$  en 24-48 heures [30].

#### 4.4.3 Critères de gravité chez les malades hospitalisés en réanimation

Chez les patients admis en réanimation, les scores de gravité habituels (SAPS 2, APACHE 2, SOFA) étaient plus élevés chez les non survivants que chez les survivants dans les études ayant analysé les patients de réanimation [47] et peuvent être utilisés pour identifier les patients les plus graves, de même que le score SAPS II. De même, d'autres critères sont prédictifs de mortalité chez les patients hospitalisés en réanimation et peuvent être utilisés : la nécessité de recourir à la ventilation mécanique, l'existence d'un SDRA, les défaillances d'organes associées (défaillance hémodynamique, défaillance rénale nécessitant ou non le recours à l'épuration extra-rénale).

Le score MuLBSTA, [48] (score utilisant 6 critères : infiltrats multilobaires, lymphopénie, surinfection bactérienne, antécédent de tabagisme, hypertension artérielle, âge), semblait prédictif de mortalité chez 2 patients dans l'étude de Chen [23] mais son applicabilité au CoVID-19 reste à valider.

#### 4.5 Facteurs de risque d'évolution défavorable

Plusieurs des études publiées ont analysé les données concernant les patients avec des formes cliniques graves de CoVID-19, par comparaison à ceux ayant des formes cliniques d'évolution simple [21, 23, 28, 47].

##### 4.5.1 Caractéristiques démographiques

Dans l'étude de Wang [28] portant sur 138 patients, les 36 sujets admis en unité de soins intensifs étaient significativement plus âgés (66 vs 51 ans), plus souvent atteints de comorbidité (72 vs 37%), dont hypertension (58,3 vs 21.6%, maladie cardiovasculaire (25 vs 10.8%), diabète (22.2 vs 5.9%), maladie vasculaire cérébrale (16.7 vs 1%). Parmi ces 36 patients, la proportion de membres du personnel hospitalier était significativement plus faible que dans la population globale de l'étude. Huang et al n'ont pas mis en évidence, dans une série de 41 patients, de différence d'âge et de fréquence de comorbidité entre ceux admis en réanimation et les autres [21].

Wu rapporte aussi un taux de mortalité augmentant avec l'âge des patients : aucun cas répertorié chez les enfants de moins de 9 ans, 8% dans la classe d'âge 70-79 ans, et 14.8% dans la classe  $\geq 80$  ans et en cas de comorbidité (10.5% en cas de pathologie cardiovasculaire, 7.3% en cas de diabète, 6.3% en cas d'affection respiratoire chronique, 6% en cas d'HTA et 5.6% en cas de cancer [30].

##### 4.5.2 Présentation clinique

Une dyspnée a été plus souvent rapportée chez les patients ultérieurement admis en unité de soins intensifs dans l'étude de Huang (92% vs 37%) [21] et celle de Wang (63,9 vs 19,6%) qui note aussi la plus grande fréquence d'une anorexie (66,7 vs 30,4%), ainsi que de douleurs pharyngées (33.3 vs 11.8%), de vertiges (22.2 vs 4.9%) et de douleurs abdominales (8.3 vs 0%) [28].

Le délai entre le début des symptômes et l'admission était plus long (8 jours (IQR 4.5-10) vs 6 jours (IQR 3-7) chez les patients admis en réanimation), comme le délai entre le début des symptômes et l'apparition d'une dyspnée (6.5 jours (IQR 3-10.8) vs 2.5 (IQR 0-7.3) [28]

#### 4.5.3 Anomalies biologiques

Les caractéristiques de la numération-formule sanguine significativement associées à l'évolution vers une forme grave étaient un nombre de leucocytes plus élevé, une polynucléose neutrophile et une lymphopénie plus prononcée [21, 28, 33] et d'aggravation progressive [28].

Les autres anomalies étaient, en dehors de celles constatées comme chez les autres patients (allongement du temps de prothrombine), des valeurs plus élevées de D-dimères, CPK-MB, LDH, ALAT et surtout ASAT, urée, créatinine, troponine US, procalcitonine  $\geq 0.05$  ng/mL [21, 28, 33], et une hypoalbuminémie [21]

Huang rapporte la détection du génome viral dans le sang (RT-PCR) chez 15% des patients, sans différence en fonction de l'admission ou pas en réanimation [21]; toutefois l'effectif de la population est limité.

#### 4.5.4 Anomalies radiologiques

L'aspect de plus fréquent des pneumopathies décrites par Shi [49] chez 81 patients est un aspect en verre dépoli (65%), d'abord unilatéral (60% en phase préclinique) avec une tendance vers la prédominance dans le lobe inférieur droit, se bilatéralisant dans 90% des cas et devenant diffus (52%) au cours de la première semaine d'évolution. L'aspect en verre dépoli restait ensuite prédominant avec, à partir de la deuxième semaine d'évolution, dans les cas graves, des images de condensations (30%) puis des images réticulées (33%), et dans quelques cas des bronchectasies (13%), un épaississement (47%) ou un épanchement pleural (13%), et des adénopathies médiastinales (13%) [21, 23]. Chen et al et Huang rapportent aussi la fréquence des condensations bilatérales, multiloculaires, et sous-segmentaires chez les patients admis en réanimation, d'évolution régressive avec secondairement une atteinte en verre dépoli diffuse et bilatérale [21, 23].

#### 4.5.5 Facteurs prédictifs de mortalité chez les patients admis en réanimation

Deux études rapportent la fréquence des défaillances d'organe ou multiviscérales dans des séries de 36 et 52 patients, respectivement ; elles sont détaillées dans le [tableau 2](#). Il s'agit davantage d'une analyse descriptive des patients les plus graves que d'une analyse des facteurs prédictifs de gravité, comme l'analyse des surinfections bactériennes et fongiques.

Tableau 2 : COVID-19 : Fréquence des défaillances d'organe

	Wang et al	Yang et al
Situation	USI	état critique
N pts	36	52
ARDS	61.1%	67%
Insuffisance rénale	8.3%	29%
Troubles du rythme	44.4%	NA
Atteinte cardiaque aigue	22.2%	23%
Choc	30.6%	
Atteinte hépatique	NA	29%
Pneumothorax		2%
Infection nosocomiale		13,5%

#### 4.5.6 Surinfections bactériennes ou fongiques

Les pathogènes les plus souvent rapportés chez les patients avec infection grave sont *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida glabrata* et *Candida albicans* [23]. Cependant, ces pathogènes ont été rapportés chez des patients chinois et sont à comparer à l'écologie locale ; chaque pays, région et hôpital devra probablement adapter les données épidémiologiques des agents pathogènes responsables de surinfection à son écologie locale. L'incidence proportionnellement élevée des surinfections fongiques peut être mise en parallèle avec la fréquence élevée des co-infections grippe-*Aspergillus*, et doit inciter les cliniciens à rechercher ces pathogènes systématiquement chez les patients hospitalisés en réanimation.

Yang et al ont analysé les caractéristiques de 52 patients admis en unité de soins intensifs en fonction de leur survie à 28 jours. Les 32 patients décédés dans ce délai, après une durée moyenne de séjour en réanimation de 7 jours, étaient plus âgés (64.6 vs 51.9 ans), plus souvent atteints de comorbidité (53 vs 20%), de SDRA (81 vs 45%), et plus souvent sous ventilation mécanique (94% vs 35%) que les survivants [47].

Les scores de gravité et prédictifs de mortalité utilisés chez les patients admis en réanimation sont décrits au paragraphe critères de gravité.

## 5. Thérapeutique

État des connaissances sur les traitements spécifiques :

On ne dispose pas à ce jour de données issues d'essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité d'options thérapeutiques spécifiques dans la prise en charge des infections associées au virus SARS-CoV2. Cependant, il importe de pouvoir élaborer une démarche thérapeutique harmonisée sur le territoire national.

L'élaboration de recommandations sur une démarche thérapeutique spécifique prend principalement en compte, les orientations émises par l'OMS en janvier 2020 [50] (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1>) et les données pharmacodynamiques sur MERS-CoV, SARS-CoV et SARS-CoV-2. Il est à souligner néanmoins une absence de standardisation permettant actuellement une évaluation des données d'activité in vitro ainsi que sur le choix du modèle animal pertinent et des modalités expérimentales (en termes notamment d'inoculum viral) pour caractériser l'activité clinique sur le SARS-CoV-2.

A ce jour dans l'attente de résultats d'essais cliniques dans le COVID-19, permettant de valider une option thérapeutique spécifique, le traitement spécifique à privilégier selon une approche compassionnelle (encadrée par l'article L31-31-1 du code de la santé publique) est le remdesivir.

Le remdesivir est un antiviral qui a fait l'objet d'un développement clinique dans la maladie à virus Ebola. Cet antiviral a été identifié comme une option à privilégier en termes de développement clinique dans le COVID-19 dès janvier 2020 par l'OMS au regard des données pharmacodynamiques sur le SARS-CoV et le MERS-CoV, On dispose depuis février 2020 de données pharmacodynamiques spécifiques sur SARS-CoV-2.

Au-delà de son activité, son efficacité reste à démontrer dans le COVID-19 et plusieurs essais cliniques sont en cours au niveau international.

A ce stade, dans la mesure où l'utilisation de cet antiviral par voie parentérale dans le COVID-19 ne peut reposer que sur un rationnel pharmacodynamique et que l'on ne dispose que d'une expérience clinique et d'un recul limités pour caractériser son profil de risque, il convient de le réserver aux formes sévères à titre compassionnel.

D'autres candidats potentiels font l'objet d'études cliniques pour la maladie à COVID-19, notamment la chloroquine et l'association lopinavir/ritonavir. Cependant, dans la mesure où le rationnel pharmacodynamique est plus limité, il n'est pas possible d'élaborer d'avis formalisé dans l'attente de résultats des études cliniques.

**Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer en tenant compte des nouvelles données pharmacodynamiques et cliniques qui ne manqueront pas d'être publiées.**

Les éléments ci-après résument les principales données sur le remdesivir et les autres candidats.

### 5.1 Traitement spécifique

#### 5.1.1 Remdesivir (GS-5734)

Le remdesivir est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine. Dans la cellule, il subit rapidement deux autres phosphorylations qui lui permettent d'entrer

en compétition avec l'adénosine triphosphate pour être incorporé dans le nouveau brin d'ARN par l'ARN polymérase (RdRp) du virus.

- **Données pharmacodynamiques sur les coronavirus**

L'intérêt du remdesivir dans le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 provient des données publiées sur sa puissante activité in vitro et in vivo sur les coronavirus animaux et humains, et notamment sur le SARS-CoV et le MERS-CoV [51, 52]

Brown et al. ont étudié l'activité antivirale du remdesivir sur différents virus de la famille des coronavirus. Leur étude démontre une activité antivirale puissante sur les coronavirus humains endémiques HCoV-OC43 et HCoV-229E avec des valeurs submicromolaires de l'EC50. L'activité antivirale du remdesivir sur le SARS-CoV et le MERS-CoV a également été démontrée dans de multiples systèmes in vitro, dont les cultures de cellules épithéliales des voies respiratoires humaines, avec des valeurs d'EC50 submicromolaires. Ces mêmes travaux ont établi l'activité du remdesivir sur des coronavirus de chauves-souris. Ces résultats permettent d'élargir le spectre de l'activité antivirale in vitro du remdesivir aux coronavirus infectant l'homme, aux coronavirus zoonotiques et potentiellement aux coronavirus émergents [53].

De plus, dans un modèle d'infection murine par le SARS-CoV, l'administration précoce prophylactique et thérapeutique de remdesivir réduit de manière significative la charge virale au niveau pulmonaire et améliore les signes cliniques de la maladie ainsi que la fonction respiratoire. Ces données encouragent l'utilisation du remdesivir dans les infections humaines sévères à coronavirus (MERS-CoV ou SARS-CoV-2) [54].

En 2020, Sheahan a testé in vitro et in vivo (souris *Ces1c*/- hDPP4) l'activité sur le MERS-CoV du remdesivir, de l'association lopinavir/ritonavir et de l'interféron bêta ; le remdesivir a donné les meilleurs résultats en termes de réduction de la charge virale pulmonaire et d'amélioration des fonctions respiratoires dans le modèle animal [52].

- **Données pharmacodynamiques sur le SARS-CoV-2**

Wang et al. ont évalué l'efficacité de différents antiviraux (ribavirine, penciclovir, nitazoxanide, nafamostat, remdesivir et favipiravir), et de la chloroquine, sur une culture de cellules Vero E6 infectées par un isolat clinique de SARS-CoV-2. Dans ce modèle, le remdesivir et la chloroquine montrent la meilleure efficacité pour le contrôle de l'infection à SARS-CoV-2. L'activité du remdesivir seul est de l'ordre du micromolaire. (EC50 = 0.77  $\mu$ M ; CC50 > 100  $\mu$ M ; SI > 129.87). Ces résultats sont encourageants pour tester le remdesivir chez des patients atteints de pneumonie à SARS-CoV-2 [55]

- **Etudes cliniques en cours dans l'infection à SARS-CoV-2**

Deux essais cliniques sont en cours en Chine afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du remdesivir par rapport au placebo dans la prise en charge de patients adultes ayant une infection à SARS-CoV-2. L'un des essais est conduit chez les patients ayant une forme sévère de l'infection, l'autre concerne des formes légères à modérées. Un autre essai, non promu par un laboratoire pharmaceutique, est en cours aux États-Unis.

- **Expérience clinique hors SARS-CoV-2**

Par ailleurs, le remdesivir a déjà été utilisé chez l'Homme dans le cadre de son développement clinique dans la prise en charge des patients infectés par le virus Ebola, notamment chez les volontaires sains dans des études de pharmacocinétiques et dans le cadre d'utilisation compassionnelle dans le contexte de la maladie à virus Ebola. Il a été récemment publié les résultats d'une analyse intermédiaire d'un essai multibras PALM conduit en République Démocratique du Congo (RDC) [56], au cours duquel 175 patients infectés par le virus Ebola ont reçu ce traitement. Ces données fournissent des informations relatives au profil de sécurité du remdesivir.



Tableau 3 : Résumé tabulé des données disponibles sur le remdesivir

<b>Forme pharmaceutique</b>	Lyophilisat dosé à 150mg dans un flacon de 50 mL
<b>Voie d'administration</b>	Intraveineuse
<b>Posologie</b>	Sujets $\geq 40$ kg : 200 mg à J1, puis 100 mg/j de J2 à J10 Sujets $< 40$ kg : 5 mg/kg à J1 puis 2.5 mg/kg/j de J2 à J10 Perfusion de 30 min à 1 heure
<b>Durée de traitement</b>	10 jours à adapter au cas par cas en fonction de la tolérance et de l'efficacité du traitement
<b>Données in vitro</b>	Activité démontrée sur le SARS-CoV-2 ainsi que sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV
<b>Données in vivo</b>	Activité démontrée sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV
<b>Données cliniques</b>	Deux essais cliniques en cours en Chine, l'un dans les formes légères à modérées, l'autre dans les formes sévères et un essai aux US avec stratification sur la sévérité.  Publications de cas clinique sur utilisation du remdesivir dans l'infection sévère à virus SARS-CoV2.
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Peu ou pas d'interactions attendues
<b>Données de tolérance</b>	Profil de sécurité non établi – peu de recul clinique Augmentation des transaminases + /- augmentation du temps de prothrombine dans des études sur volontaires sains Rein identifié comme organe cible dans les études précliniques Expérience clinique chez 175 patients dans l'étude PALM dans la maladie à virus Ebola ;, 1 cas grave d'hypotension suivi d'un arrêt cardiaque ( <i>Mulangu 2019</i> )
<b>Grossesse et fertilité</b>	Pas d'effet dans les études de reproduction et d'impact sur la fertilité masculine Il n'y a pas de recul d'utilisation chez la femme enceinte
<b>Population pédiatrique</b>	Quelques cas d'utilisation compassionnelle dans l'infection à virus Ebola  Dans l'étude PALM, 16 enfants de moins de 5 ans dont 2 nouveau-nés ont reçu du remdesivir,
<b>Insuffisance hépatique et rénale</b>	Pas de données ; pas d'adaptation de dose recommandée par le laboratoire.  Patients insuffisants rénaux sévères/dialysés ou avec maladie hépatique sévère exclus des essais cliniques en cours en Chine.
<b>Surveillance</b>	Surveillance étroite pendant l'injection  Surveillance rénale  Surveillance hépatique

### 5.1.2 Autres candidats

#### a) Association fixe lopinavir/ritonavir seule ou combinée

L'association fixe lopinavir/ritonavir est validée 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 depuis plus de 20 ans. Dans le cadre de l'infection par le VIH cette association fixe est encore utilisée au long cours dans un certain nombre de pays.

Cette association fixe est disponible sous forme de comprimés pelliculés de lopinavir /ritonavir (deux dosages : 200/50mg ou 100/25mg) et de solution buvable dosée à 80/20 mg/ml.

#### Intérêt du lopinavir/ritonavir dans le traitement de l'infection à SARS-CoV2

- Données pharmacodynamiques sur les coronavirus

L'intérêt du lopinavir/ritonavir dans le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 repose sur les données publiées sur son activité in vitro et in vivo sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV [57, 58, 59, 60]. Dans le cadre d'une revue publiée en janvier 2020 sur les options potentielles pour faire l'objet d'un développement clinique dans le COVID-19, l'OMS l'avait considéré comme étant une option adaptée dans cet objectif. [50]

- Données pharmacodynamiques sur le SARS-CoV-2

Contrairement, au remdesivir, on ne dispose pas de données d'activité pour le lopinavir/ritonavir sur le SARS-CoV-2.

- Etudes cliniques en cours dans l'infection à SARS-CoV-2

Il n'y a pas de données cliniques publiées sur l'utilisation du lopinavir/ritonavir dans l'infection par le SARS-CoV2. Des essais cliniques sont en cours en Chine.

- Expérience clinique hors SARS-CoV-2

Au-delà de l'expérience clinique accumulée dans l'infection à VIH et qui permet de caractériser le profil de risque de cette association fixe, des publications rapportent l'utilisation de lopinavir/ritonavir dans le traitement d'infections à coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV.

En Arabie Saoudite, un essai clinique randomisé (essai MIRACLE) débuté en 2016 évalue l'efficacité et la sécurité de l'association lopinavir/ritonavir + interféron bêta 1b (IFNb1b) par rapport au placebo, en plus de la prise en charge standard, dans le traitement des infections à MERS-CoV [62]. A ce jour, il n'y a pas de données cliniques publiées sur cette utilisation.

#### b) Chloroquine

La chloroquine est un antipaludique commercialisé sous le nom de Nivaquine. Lors de sa revue en janvier 2020 sur les options potentielles pour faire l'objet d'un développement clinique dans le COVID-19 [50]

L'OMS avait considéré que les données pour sous-tendre son développement clinique dans le COVID-19 étaient insuffisantes. Cependant, en février 2020 des données pharmacodynamiques sur le SARSCoV-2 ont été publiées [63] (Wang Nature 2020). Les données in vitro montrent une activité sur le virus SARS-CoV-2 ((EC50 = 1,13 µM ; CC50 > 100 µM, SI > 88.50). Cette molécule fait actuellement l'objet d'études cliniques dans plusieurs essais en Chine, notamment dans un essai randomisé chloroquine versus LPV/r ou chloroquine + LPV/r (ChiCTR20000029609) ou dans un essai en ouvert (ChiCTR2000029542).

A noter par ailleurs, que l'hydroxychloroquine, (commercialisée en France sous le nom de Plaquenil) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus fait également l'objet de deux essais en Chine dans la maladie COVID-19). Il est difficile d'appréhender le rationnel sur la dose. On ne dispose pas de données cliniques publiées à ce jour dans l'infection à SARS-CoV-2.

### c) Autres

Un grand nombre d'essais sont en cours en Chine notamment, avec différentes approches incluant des médicaments repositionnés et la médecine traditionnelle chinoise.

Un lien sur le site de l'OMS référence les essais cliniques dans le contexte du COVID-19

<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTermStat=117&ReturnUrl=%7e%2fListBy.aspx%3fTypeListing%3d0>

Au total, ces recommandations sont susceptibles d'évoluer en tenant compte des nouvelles données pharmacodynamiques et cliniques pouvant être publiées.

## 5.2 Traitements non spécifiques

### 5.2.1 Prise en charge des formes graves en réanimation

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

- Pas de remplissage vasculaire en dehors de signes d'insuffisance circulatoire ou d'état de choc.
- Oxygénothérapie au masque si hypoxémie sévère (jusqu'à 10 l/min), en visant une  $SpO_2 \geq 90\%$ .
- Oxygénothérapie nasale à haut débit et ventilation non invasive peuvent être proposées en cas de persistance d'une hypoxémie malgré une oxygénothérapie au masque ( $SpO_2 < 90\%$ ), mais ne doivent pas retarder l'intubation en cas d'échec (persistance de signes de détresse respiratoire aiguë). Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance circulatoire associée ou de troubles de la vigilance (qui nécessitent le recours à la ventilation mécanique).
- En cas de nécessité de ventilation mécanique, il faut régler un volume courant à 6 ml/kg de poids idéal théorique, une pression expiratoire positive  $> 5$  cm H<sub>2</sub>O pour obtenir une pression de plateau  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O.
- En cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ( $PaO_2/FiO_2 < 150$  mm Hg), on peut recommander :
  - la mise en décubitus ventral 16h/24h, à renouveler en cas d'efficacité ;
  - la curarisation au cours des 48 premières heures ;
  - la mise en place d'une ECMO veino-veineuse si le rapport  $PaO_2/FiO_2$  est de 80 mm Hg pendant plus de 6 heures consécutive après optimisation de la ventilation mécanique, ou en cas de compliance pulmonaire effondrée (pression de plateau  $> 320$  cm H<sub>2</sub>O avec acidose respiratoire sévère). Cette option doit être discutée avec un centre de référence ECMO (cf. conférence de consensus SRLF)

- les autres options thérapeutiques (NO inhalé, almitrine, ventilation à haute fréquence) n'ont pas montré d'efficacité par rapport à une prise en charge conventionnelle.

#### 5.2.1.2 Prise en charge des patients présentant un choc septique associé

- Remplissage vasculaire par cristalloïdes (30 ml/kg), à répéter si efficacité et persistance d'une hypovolémie relative avec pré-charge dépendance.
- Débuter les drogues 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  $\geq 65$  mm Hg.
- Antibiothérapie de type pneumonie communautaire (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3g) + macrolides) débutée rapidement.
- Traitement symptomatique des défaillances d'organe.
- Eviter la corticothérapie, même substitutive.

#### 5.2.1.3 Antibiothérapie

En cas de pneumonie, il est nécessaire, de réaliser le plus rapidement possible des prélèvements respiratoires profonds à visée diagnostique virologique, bactériologique et mycologique afin de documenter au mieux l'infection ou les co-infections.

- L'antibiothérapie probabiliste peut s'inspirer des recommandations émises pour le traitement des pneumonies post-grippales de la SPILF, SPLF et ANSM (2010) et des recommandations émises par la SFAR et la SRLF sur les pneumonies associées aux soins de réanimation (2017) [64, 65]
- Concernant l'antibiothérapie probabiliste initiale :
  - Pour les formes non graves, l'antibiothérapie probabiliste peut s'inspirer des recommandations émises pour le traitement des pneumonies post-grippales : amoxicilline + acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime).
  - Pour les formes graves (avec désescalade dès documentation microbiologique) : C3G injectable (céfotaxime)  $\pm$  macrolide ou fluoroquinolone (lévofloxacine)
  - Pour les formes gravissimes (avec désescalade dès documentation microbiologique): C3G (céfotaxime) + linézolide + macrolide ou fluoroquinolone.
- Pour les pneumonies associées aux soins, survenant en réanimation : voir le tableau 4 en infra.
- L'antibiothérapie documentée permettra d'adapter le traitement anti-infectieux aux agents identifiés (bactéries, champignons...), et à leur sensibilité déterminée in vitro.

**Tableau 4 : antibiothérapie dans les pneumonies associées aux soins**

Cadre nosologique	Classes thérapeutiques	Molécules	Posologies
<b>Pneumonie précoce &lt; 5 jours</b> En l'absence de choc septique ou de facteurs de risque de BMR	Bétalactamine inactive contre <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilline/acide clavulanique ou  C3G type Céfotaxime  Si allergie aux Bétalactamines Lévofoxacine	3 à 6 g/j  3 à 6 g/j  500 mg x 2/j
<b>Pneumonie précoce &lt; 5 jours</b> Et choc septique, en l'absence de facteurs de risque de BMR	Bétalactamine inactive contre <i>P. aeruginosa</i>  + Aminoside ou + Fluoroquinolone	Amoxicilline/acide clavulanique ou  C3G type Céfotaxime  Exemple: Gentamicine  ou Exemple: Ofloxacine  Si allergie aux Bétalactamines Lévofoxacine + Gentamicine	3 à 6 g/j  3 à 6 g/Jour  8 mg/kg/j  200 mg x 2/j  500 mg x 2/j  8 mg/kg/j
<b>Pneumonie tardive ≥ 5 jours</b>  <i>Ou autre facteur de risque de bacille à Gram négatif non fermentant</i>	Bétalactamine active contre <i>P. aeruginosa</i>    +  Aminoside ou Fluoroquinolone	Ceftazidime ou Céfépime ou Pipéracilline tazobactam ou si portage de BLSE Imipénem cilastatine   ou Méropénème + Amikacine ou Ciprofloxacine  Si allergie aux Bétalactamines Aztréonam + Clindamycine	6 g/j  4 à 6 g/j  16 g/j  3 g/j  3 à 6 g/j  30 mg/kg/j  400 mg x  3/j  3 à 6 g/j  600 mg x 3 à 4/j
Facteurs de risque de SARM	Ajout d'un antibiotique actif contre le SARM	Vancomycine ou Linézolide	15 mg/kg puis 30 à 40 mg/kg/j 600 mg x 2/j

#### 5.2.1.4 Corticothérapie

La corticothérapie systématique n'est pas recommandée comme traitement adjuvant du syndrome de détresse respiratoire aigu elle est déconseillée dans la prise en charge des formes sévères de grippe [66], et son utilisation chez les patients infectés par le MERS-CoV est associée à une surmortalité [67]. Les données chez les patients atteints de CoViD-19 sont préliminaires, mais l'utilisation des corticoïdes ne semble pas associée à une

amélioration du pronostic chez les patients de réanimation (Yang, Lancet RM 2020). En revanche, elle est associée à une réduction de la clairance virale.

En conséquence, en état actuel des connaissances, l'utilisation des corticoïdes est déconseillée en cas d'infection à CoVID-19, et ce quelle que soit la sévérité de la présentation clinique.

Pour les médicaments cités dans le chapitre 5 qui disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché, se référer à l'information disponible pour notamment la vigilance sur le profil de tolérance sur la Base de Données Publique des médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

## **6. Critères permettant la sortie d'hospitalisation des patients « cas confirmés »**

Les patients classés « cas confirmés d'infection par SARS-CoV-2 » sont pris en charge en établissement de santé selon les critères d'isolement édictés par la Société française d'hygiène hospitalière. Au moment de sa sortie d'hospitalisation, il est important de s'assurer que le patient ne représente pas un risque pour son entourage.

### **6.1 Critères cliniques**

Les patients doivent être guéris cliniquement (disparition des signes cliniques liés au SARS-CoV-2 ou retour à l'état de santé de base. Il est admis qu'il puisse persister une toux résiduelle irritative, post-virale isolée.

### **6.2 Critères virologiques**

Après avoir pris connaissance des recommandations de l'OMS et de celles de l'ECDC, la Direction générale de la santé a sollicité un groupe *ad hoc* d'experts regroupant les compétences, d'infectiologues, de virologistes, d'hygiénistes, de membres du CNR des virus respiratoires dont la grippe et de l'ANSM.

La présence d'ARN viral détectée par PCR sur des prélèvements respiratoires apparait comme étant le meilleur reflet de la présence de virus infectieux dans l'organisme. Chez des malades considérés comme guéris cliniquement, c'est à dire avec absence de signe clinique et radiologique et 2 échantillons nasopharyngés négatifs pour le SARS-CoV-2, prélevés à 48 heures d'intervalle, la détection à nouveau de l'ARN viral sur des échantillons de gorge prélevés 5 à 13 jours après leur guérison clinique pose la question de la réévaluation des critères virologiques de guérison [68]. Cependant compte tenu du faible nombre de patients (4 professionnels de santé ayant suivi strictement les mesures d'isolement sans nouvelle exposition connue), ce résultat doit être interprété avec précaution, en attente de données consolidées.

Dans l'état actuel des connaissances, la présence d'ARN viral détectée par PCR semble principalement associée aux formes pulmonaires invasives et demeure exceptionnelle, elle est interprétée comme consécutive à une rupture très temporaire et sans conséquence de la barrière muqueuse. Cependant, dans un certain nombre de cas, le virus SARS-CoV-2 a pu être détecté dans le sang alors que les échantillons prélevés au niveau pharyngé étaient négatifs [69]. Mais ne sont précisés ni la séquence des échantillons prélevés par rapport à la clinique pour interpréter ces résultats, ni les résultats des prélèvements naso-pharyngés (l'article ne donne que les résultats des prélèvements oraux. L'ARN viral peut être détecté dans les selles par RT-PCR mais il n'existe pas de preuve avérée de l'infectiosité.

## 7. Le HCSP recommande

Le HCSP souligne la difficulté de formuler des recommandations thérapeutiques, pour une maladie (COVID-19) encore trop mal connue, et avec des données très limitées sur les traitements pouvant être considérés comme efficaces et surs.

Ces recommandations restent donc provisoires, dans l'attente d'approches thérapeutiques validées par des essais cliniques solides ou des recommandations précises de l'OMS.

**Le risque d'une saturation des structures de soins, dont les laboratoires de virologie, en rapport avec l'évolution épidémiologique, pourrait conduire à hiérarchiser les indications des RT-PCR à visée diagnostique et de suivi.**

### 7.1 Aspects thérapeutiques spécifiques

Dans tous les cas, compte tenu des connaissances encore limitées de la pathologie COVID-19 et de ses modalités thérapeutiques optimales, incluant d'éventuelles associations thérapeutiques, la décision de traiter par antiviral et le choix du traitement antiviral doit être collégiale et multidisciplinaire, fondé notamment sur l'avis des infectiologues, des virologues et des réanimateurs ayant déjà pris en charge des cas confirmés. Cette décision collégiale sera prise au niveau de l'établissement de santé de référence local, avec appui d'un expert extérieur.

#### 7.1.1 Les options thérapeutiques sont :

A ce jour, en cohérence avec les conclusions de l'OMS émises en janvier 2020 et dans l'attente de résultats d'essais cliniques dans le COVID-19 permettant de valider une option thérapeutique spécifique, le traitement spécifique à privilégier selon une approche compassionnelle (encadrée par l'article L31-31-1 du code de la santé publique) est le remdesivir dans les formes sévères.

Au-delà de son activité, son efficacité reste à démontrer dans le COVID-19 et plusieurs essais cliniques sont en cours au niveau international.

Les patients présentant une forme grave peuvent être soumis à un traitement antiviral à titre compassionnel (nécessitant l'utilisation de l'article L31-31-1 du code de la santé publique, ou hors AMM). Il convient d'en tenir compte pour le suivi et les critères de guérison

#### 7.1.2 En conséquence, le HCSP recommande :

1. **Une documentation de l'excrétion virale** pour guider l'indication et le suivi du traitement antiviral chaque fois que cela est possible, en tenant compte de l'état de gravité des patients, de leur mode de prise en charge (hospitalière ou ambulatoire), et des capacités des laboratoires de virologie.
2. **En l'état actuel des connaissances, et dans l'attente des données issues d'études cliniques sur le COVID-19 :**
  - **Infections asymptomatiques et pauci symptomatiques par le virus SARS-CoV-2**
    - Absence d'indication d'un traitement antiviral.
    - Diagnostic virologique par prélèvement naso-pharyngé lorsque la situation le permet.
    - Suivi clinique.

➤ **Pneumonies sans signes de gravité**

- Indication d'un diagnostic virologique par prélèvement naso-pharyngé lorsque la situation le permet.
- En dépit de l'impossibilité de formaliser un avis en l'absence de données pharmacodynamiques spécifiques et de résultats d'études cliniques dans le COVID-19, et tenant compte de l'évolution épidémiologique, **l'association lopinavir/ritonavir**, médicament candidat potentiel pour l'OMS, peut être discutée, au cas par cas, chez des patients présentant des facteurs de risque de gravité, de manière collégiale et localement niveau de l'établissement de santé de référence local, avec appui d'un expert extérieur.
- Suivi clinique et radiologique
- Suivi de l'excrétion virale<sup>1</sup> par prélèvements nasopharyngés :
  - Recherche du SARS-CoV-2 dans les prélèvements respiratoires profonds (aspiration endotrachéale ou à défaut crachats induits) en cas de manifestations cliniques ou radiologiques d'infection respiratoire basse, si cela est possible.
  - La fréquence des prélèvements sera adaptée à la situation clinique et aux possibilités en virologie. La recherche d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique sera systématiquement réalisée.

➤ **Infection par le virus SARS-CoV-2 avec signes de gravité d'emblée :**

**Le HCSP rappelle les critères de gravité** (cf. chapitre 4.4)

- un traitement par remdesivir est à privilégier car il s'agit de la seule option thérapeutique formalisée (cf. 7.1)
- avec suivi clinique et radiologique appropriés

Et

Suivi de l'excrétion virale<sup>Erreur ! Le signet n'est pas défini. :</sup>

- chez les patients non ventilés, prélèvements naso-pharyngés **ET** respiratoires profonds (aspiration endotrachéale, à défaut crachats induits),
- chez les patients ventilés, prélèvements naso-pharyngés **ET** aspiration endotrachéale ou lavage broncho-alvéolaire (LBA).

Et

- Recherche d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique.

➤ **Infection par le virus SARS-CoV-2 avec aggravation secondaire :**

- **Indication d'un traitement antiviral**
  - Traitement par remdesivir car il s'agit de la seule option thérapeutique formalisée (cf 7.1) si excrétion virale documentée dans les prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires profonds (e.g. crachats induits, aspiration endotrachéale, LBA).

<sup>1</sup> Toutes les 48 à 96 heures, à adapter aux circonstances (ref OMS)



- A défaut, l'association lopinavir/ritonavir peut constituer une alternative 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 : crachats induits, aspiration endotrachéale, LBA).
- Recherche 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 tolérance des traitements antiviraux, mais également par Anticorps monoclonaux, Interféron bêta, corticoïdes...il n'existe en effet aucun traitement validé à ce jour.**

## 7.2 Critères de sortie d'isolement

Ces critères sont définis pour la phase 2 de l'épidémie, et devront être réajustés en phase 3

Dans l'état actuel des connaissances, les critères retenus pour autoriser la sortie de secteur d'isolement d'un patient cas confirmé de COVID-19 sont les suivants :

### 7.2.1 Pour un patient non traité quelle que soit la gravité clinique :

- Disparition des symptômes associés à l'infection par SARS-CoV-2\*,

ET

- RT-PCR négative pour la recherche de SARS-CoV-2 sur 2 prélèvements nasopharyngés réalisés à 48 heures d'intervalle (combinée à une RT-PCR négative sur un prélèvement respiratoire profond en cas de signes d'infection respiratoire basse) selon les possibilités en virologie.

### 7.2.2 Pour les patients avec forme grave, ayant reçu un traitement antiviral (quel que soit le traitement antiviral et quelle que soit la gravité clinique) :

- Disparition des symptômes associés à l'infection par SARS-CoV-2\* maintenue 72h après l'arrêt du traitement,

ET

- RT-PCR négative sur 2 échantillons nasopharyngés (et respiratoires profonds en cas d'infection respiratoire basse documentée) :
  - 1) 24 h après l'arrêt du traitement
  - 2) 48 h plus tard (soit 72 h après l'arrêt du traitement)

La possibilité d'un rebond à l'arrêt du traitement antiviral, en particulier si ce dernier n'a pas été complet, incite à discuter au cas par cas la décision de sortie et les modalités de sortie de manière collégiale et localement au niveau ESR, avec appui d'un expert extérieur.

\*Il est admis qu'il puisse persister une toux résiduelle irritative, post-virale, isolée ; toutefois, en l'absence d'excrétion virale il n'est pas nécessaire de maintenir le patient en isolement.

Dans l'état actuel des connaissances, il ne paraît pas utile de pratiquer de RT-PCR vis-à-vis du SARS-CoV2 sur le sang, les urines ou les selles pour décider de la sortie d'isolement du patient.

**Néanmoins, et uniquement en cas de diarrhée, une vérification de l'absence d'excrétion virale dans les selles est indiquée avant d'autoriser la sortie.**

### 7.3 Suivi

Dans tous les cas : un suivi clinique est à réaliser, le plus souvent en ambulatoire, partiellement ou totalement dans le cadre de filières ambulatoires ; les modalités de ce suivi seront adaptées à la situation épidémiologique.

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.

**Cet avis a été validé par le président du haut Conseil de la Santé Publique le 5 Mars 2020**

Haut Conseil de la santé publique  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP  
[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

## REFERENCES

1. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> , accès le 27/02/20 à 16h.
2. Bernard-Stoecklin et al., 2020, Eurosurveillance <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>
3. <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/definition-de-cas-27-02-20>
4. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>
5. Gorbalenya AE et al., Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Bio RiX 2020
6. Lu et al, Lancet, 2020 : Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; S0140-6736(20)30251-8.
7. <https://jcid.org/index.php/journal/article/view/12425/2181>, Diseases, P.I.S.f.I. 20200110.6881082 Undiagnosed Pneumonia China (Hubei)(08): Novel Coronavirus, WHO. 2020
8. Imai N, Cori A, Dorigatti I, Baguelin M, Donnelly C, Riley S, et al. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. London: Imperial College London; 2020.
9. Majumder M, Mandl KD. Early Transmissibility Assessment of a Novel Coronavirus in Wuhan, China. SSRN 2020.
10. Read JM, Bridgen JR, Cummings DA, Ho A, Jewell CP. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. MedRxiv 2020:2020.01.23.20018549. <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>.
11. Zhao S, Ran J, Musa SS, Yang G, Lou Y, Gao D, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. BioRxiv 2020:2020.01.23.916395. <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.916395>.
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. New England Journal of Medicine 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
13. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019-nCoV. BioRxiv 2020:2020.01.23.917351. <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.917351>.
14. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. The Lancet n.d.
15. Kucharski A, Russell T, Diamond C, Liu Y, CMMID nCoV working group, Edmunds J, et al. Analysis and projections of transmission dynamics of nCoV in Wuhan n.d. [https://cmmid.github.io/ncov/wuhan\\_early\\_dynamics/](https://cmmid.github.io/ncov/wuhan_early_dynamics/) (accessed February 17, 2020).
16. Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S. The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: Exploring initial point-source

exposure sizes and durations using scenario analysis [version 1; peer review: awaiting peer review]. Wellcome Open Research 2020;5.

17. Zhang W et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
18. Lan L et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020 Feb 27. doi: 10.1001/jama.2020.2783
19. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)30154-9
20. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1550–57
21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ; 2020; S0140-6736(20)30183-5
22. Zhang X, Chen X, Chen L., Deng C, Zou X, Liu W et al. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface : a single-center cross-sectional study. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>
23. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 ; S0140-6736(20)30211-7
24. Rothe C, Schunk M, Sothmann P and al., Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Jan 30
25. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 Jan 31
26. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New Eng J Med* 2020; 10.1056/NEJMoa2001316
27. Song F, Shi N, Shan F and al. Emerging Coronavirus 2019-nCoV Pneumonia. *Radiology.* 2020 Feb 6:200274
28. Wang D, Hu B, Hu C and al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7.
29. Chen ZM, World Journal of Pediatrics 2 Février 2020 : Chen ZM, Fu JF, Shu Q..New coronavirus: new challenges for pediatricians. *World J Pediatr.* 2020 Feb 10.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
31. Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol.* 2020 Feb 13
32. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Feb 17:105924
33. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28;NEJMoa2002032
34. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 18

35. Zou L, Ruan F, HUANG M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020 Feb 19.
36. Tong Z-D, Tang A, Li KF et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang province, China, 2020. EID Volume 26, Number 5 – May 2020
37. Pan X, Che, D, Xia Y et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis February 2020.
38. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. Journal Infect Dis 2020.
39. Li R, Pei S, Chen B. et al. (2020) Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (COVID-19). Preprint: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20023127>
40. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. (2020). Estimating the Asymptomatic Ratio of 2019 Novel Coronavirus onboard the Princess Cruises Ship. Preprint: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025866>
41. Wei M, Yuan J, MD, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020 February 14.
42. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020 February 12.
43. Zhu H, Wang L, Fang C et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Ped 2020
44. Rasmussen S, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020 Feb 24. pii: S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.028
46. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>  
[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517\\_6&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_6&download=true)
47. Yang X, Yu Y, Xu J 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 Respir Med. 2020 Feb 24
48. Guo et al., Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score., Front Microbiol 2019 ; 10 :2752
49. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24.
50. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1>
51. Sheahan T et al. Science Translational Medicine, 2017; 396, eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653]

52. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222
53. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng J et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019 Sep;169:104541
54. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018 Mar 6;9(2)
55. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Feb 4
56. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr et al. PALM Consortium Study Team. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24)
57. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Aug;58
58. Fuk-Woo J, Yao Y, Yeung ML et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* Dec 15
59. Chan JF, Yao Y, Yeung ML. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015 Dec 15.
60. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004 Mar;59(3):252-6
61. Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM, Alhani HM. A review of candidate therapies for Middle East respiratory. Syndrome from a molecular perspective. *J Med Microbiol.* 2017;66:1261
62. Arabi Y, Allothman A, Balkhy, H. . Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* volume 19, Article number: 81 (2018) Ci
63. Wang M, Cao R, Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271.
64. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf>
65. [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2019/01/20190123\\_RFE\\_SDR.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2019/01/20190123_RFE_SDR.pdf)
66. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* volume 23, Article number: 99 (2019)
67. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, Alzahrani NA, Alanazi AA, Memish ZA. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: A cohort study. *Travel Med Infect Dis.* 2019 May - Jun;29:48-50.
68. Lan L, Xu D, Ye G et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* Published online February 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2783
69. Zhang W et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071

**Annexe 1 : composition du groupe de travail**

Christian CHIDIAC  
Sibylle BERNARD-STOECKLIN  
Céline CAZORLA  
Bruno HOEN  
Catherine LEPORT  
Bruno LINA  
Charles-Edouard KUYT  
Sophie MATHERON  
Nathalie MORGENSZTEJN  
Elisabeth NICAND  
Christophe RAPP  
Sylvie VAN DER WERF

**Invité**

Denis MALVY  
Yazdan YAZDANPANA

**HCSP**

Sylvie FLOREANI

## Annexe 2 : saisine de la Direction générale de la santé

### MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE

*Le Directeur général de la santé*

*Paris, le - 3 FEV. 2020*

Nos réf : D-20-2632

Monsieur le Président, Cher Franck

Le 31 décembre 2019, l'OMS a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dans la ville de Wuhan, en Chine. Le 7 janvier 2020, un nouveau coronavirus (2019-nCoV) a été identifié comme étant la cause de cet épisode. Les premiers cas détectés à Wuhan l'ont été chez des personnes travaillant dans un marché d'animaux vivants, ou l'ont, fréquemment visité, suggérant une probable source initiale d'origine animale, sans que la source d'infection n'ait été identifiée à ce jour.

Une transmission interhumaine, par voie respiratoire, est avérée et des soignants figurent parmi les cas secondaires. La Chine est maintenant en situation d'épidémie et plusieurs autres pays ont déclaré des cas importés.

La situation évolue rapidement, ainsi que les connaissances sur le 2019-nCoV. Dès les prémices de cette émergence virale, la Direction générale de la santé s'est attachée, en lien avec les acteurs impliqués (COREB, Santé publique France, CNR, SF2H...), à anticiper et préparer les capacités de réponse de notre système de santé.

Au regard des données scientifiques régulières qui nous parviennent, et à l'instar de ce qui avait été mis en place lors de l'épidémie à virus de fièvre hémorragique Ebola en Afrique de l'ouest, il m'apparaît indispensable qu'une expertise dédiée soit mise en place par le Haut Conseil de la santé publique pour évaluer et émettre rapidement des recommandations en matière de conduite à tenir et de sécurité de prise en charge des personnes et personnels exposés ou atteints par le coronavirus 2019-nCoV. Ce groupe spécifique pourrait s'appuyer sur le groupe actuel dédié au MERS-CoV, en l'élargissant en tant que de besoin.



Je vous remercie de m'informer dès que possible de l'effectivité de ce groupe d'expertise dédié afin que mes équipes puissent vous solliciter rapidement selon une procédure qui sera définie conjointement.

Dès que celui-ci sera opérationnel, je souhaite qu'il me rende dans les meilleurs délais deux avis concernant :

- La prise en charge des cas confirmés d'infection à 2019-nCoV ;
- La prise en charge des sujets contacts ou exposés d'un cas confirmé d'infection à 2019-nCoV.

Ces avis n'aborderont pas les aspects organisationnels.

Pour les demandes à caractère moins urgent, le circuit par saisine sera privilégié.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.



Jérôme SALOMON

## Annexe 3 : définition de cas (MAJ 03/03/2020)

**Ces définitions sont susceptibles d'évoluer à tout moment en fonction des informations disponibles**



### Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19)

Mise à jour le 03/03/2020

Les modifications suivantes ont été apportées par rapport à la version du 26/02/2020 :

- La définition d'un contact étroit inclut désormais tout contact à partir de 24h précédant l'apparition des symptômes d'un cas confirmé de COVID-19
- La formulation concernant les signes de détresse respiratoire aiguë a été légèrement modifiée.

#### Cas possible

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

ET

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

- La liste des zones d'exposition à risque, définies comme les pays pour lesquels une transmission communautaire diffuse du SARS-CoV-2 est décrite, est disponible sur le site internet de Santé publique France ;
- Au cas par cas et après consultation de Santé publique France, une exposition avérée ou potentielle à un événement de type cluster (chaîne de transmission de taille importante), documenté hors de ces zones d'exposition à risque, pourra aussi être considérée.

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

- Contact étroit<sup>1</sup> d'un cas confirmé de COVID-19 ;
- Personne co-exposée, définie comme ayant été soumise aux mêmes risques d'exposition (c'est-à-dire un voyage ou séjour dans une zone d'exposition à risque) qu'un cas confirmé.

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

- Une pneumonie pour laquelle une autre étiologie a été préalablement exclue sur la base de critères cliniques, radiologiques et/ou virologiques et dont l'état clinique nécessite une hospitalisation, OU
- Des signes de détresse respiratoire aiguë pouvant aller jusqu'au SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë) dans un contexte possiblement viral et sans autre étiologie évidente d'emblée.

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

#### Cas confirmé

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

Ces définitions sont susceptibles d'évoluer à tout moment en fonction des informations disponibles.

Agence nationale de santé publique  
12 rue du Val d'Aune 94415 Saint-Maurice Cedex France – Standard +33 (0)1 41 79 67 00

[www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)