

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

Version 4 du 07/04/2020

SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPLF-SPLF

Mise en œuvre avec la mission COREB nationale

Membres du groupe d'experts :

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

SFAR : Jean-Michel Constantin,⁵ Philippe Montravers⁶

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

SPLF : Benoit Guery,⁹ Simon Bessis,¹⁰ Nadia Saidani¹¹

GFRUP : Sylvain Renolleau¹²

SFMU : Thibault Desmettre,¹³ Florence Dumas¹⁴

SPLF : Claire Andrejak,¹⁵ Antoine Parot¹⁶

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

- 15- Service de Pneumologie, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
16- APHP, Service de pneumologie, Hôpital Tenon, Paris, France

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

Dernière mise à jour le 07/04/2020

Modifications depuis la V1 :

Population cible des recommandations et méthodologie rappelées en introduction

Rationnel des précautions d'hygiène recommandée ajouté

Mesures face à un patient en détresse respiratoire modifiée face à la progression de l'épidémie

Modification de la définition des cas

Rationnel et niveau de preuve de la partie traitement spécifique complété

Modalités d'obtention du Remdesivir adaptées à la procédure officielle

Dose de Chloroquine et Hydroxy chloroquine corrigées

Disparition des modalités de suivi spécifiques à la phase 2

Modification des recommandations de traitement spécifique systématique

Auteur correspondant :

Michael Darmon

Médecine Intensive et Réanimation

Hôpital Saint-Louis

Assistance publique des hôpitaux de Paris

Tel : 33 1 42 49 94 22

michael.darmon@aphp.fr

Introduction

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

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

Ce nouveau virus est associé à une mortalité de 2% (<https://www.ecdc.europa.eu/en>) probablement surestimée compte-tenu des incertitudes concernant le dénominateur [3]. Au sein des patients identifiés, 15% des cas confirmés développeront des formes sévères et la mortalité en réanimation de 60-70% [4, 5]. Le R0 (Indice de reproduction) semble être de 2.7 (95% CI, 2.5 to 2.9) [3, 6].

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

En date du 07/04/2020, l'Europe et l'Amérique du Nord sont devenus les principaux foyers de l'épidémie. En France la situation est la suivante plus de 98010 cas confirmés et plus de 8900 morts (<https://www.ecdc.europa.eu/en>).

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

Compte-tenu de la cinétique actuelle de l'épidémie, les données fournies dans ces recommandations sont susceptibles d'évoluer et les principales sources d'informations seront rappelées tout au long du texte. De plus, le faible niveau de preuve des données actuelles ne permettait pas d'envisager des recommandations formalisées. Les recommandations ci-dessous sont donc des recommandations le plus souvent de niveau « avis d'expert ». Elles ont été proposées par les experts en charge de la rédaction de chaque partie et modifiées ou amendées jusqu'à obtenir l'unanimité des experts

Recommandations :

- 1- *Compte-tenu de l'expansion de SARS-CoV2 au sein de la communauté en France, en Italie, et plus généralement en Europe, il convient durant la phase épidémique de recommander le port du masque chirurgical lors de tout contact à moins d'un mètre d'un patient ou de l'un de ses proches.*
- 2- *Lors de l'évaluation initiale de tout nouveau patient avec détresse respiratoire, il est recommandé de porter un masque FFP2. En effet, dans ce contexte, les débits d'oxygènes supérieurs à 6L/min doivent-être assimilés à un risque d'aérosolisation*

- 3- *Il convient de rappeler à l'ensemble du personnel l'importance des mesures d'hygiène universelles et notamment de la friction hydro-alcoolique.*

Tableau Clinique

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

Les prélèvements nasopharyngés et la recherche de SARS-CoV 2 dans les crachats n'ont une sensibilité que de 65-70% et méritent d'être réalisés à nouveau lorsque négatifs chez un patient ayant une forte suspicion clinique [10].

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

Recommandation :

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

Définition des cas

La définition des cas possibles, et confirmés est régulièrement mise à jour en fonction de l'évolution de l'épidémie.

La définition en date du 13/03/2020 distingue :

Les 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 ou départements français 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, 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.

Les cas probable

Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë dans les 14 jours suivant un contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19 ;

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

Les cas confirmés

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

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

Filière de soins

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

Recommandation :

- 6- *Il convient d'anticiper dès à présent les circuits patients potentiels, les besoins, et de former les équipes aux spécificités de prise en charge de ces patients.*
- 7- *Ceci implique en particulier :*
 - a- *Une formation et un entraînement du personnel pour les procédures d'habillage et déshabillage est nécessaire pour éviter les erreurs et la contamination.*
 - b- *Une formation et un entraînement aux précautions supplémentaires ainsi qu'aux précautions supplémentaires proposées lors de la réalisation de divers gestes de réanimation, visant à réduire la production de gouttelettes et aérosols et/ou de limiter le risque de transmission qui en découle*
 - c- *La réalisation d'une estimation de patients à prendre en charge, doit avoir prévu un plan progressif de recrutement de lits de réanimation incluant les lits immédiatement mobilisables (prise oxygène, air, scopes, ventilateurs), ainsi que les lits potentiellement mobilisables (après redéploiement des locaux, du matériel et du personnel) compte tenu des déprogrammations. A ce titre, il est recommandé d'anticiper l'utilisation des unités de surveillance continue (USC), les unités de soins intensifs (USI) et les unités de surveillance post-interventionnelle et d'envisager de les armer en personnel et matériel.*
 - d- *Le recensement au sein de l'établissement du personnel compétent en réanimation doit être fait en prévision du redéploiement des moyens humains selon les besoins et les normes légales.*
- 8- *Au sein des spécificités à identifier unité par unité, il convient d'identifier les chambres à même d'isoler les patients, de se renseigner sur la possibilité d'obtenir une pression négative, ou à minima nulle, et de s'assurer de l'absence de « recyclage » de l'air extrait de la chambre pour ventiler d'autre locaux, au sein des chambres, de préciser les circuits de prise en charge des examens complémentaires, et d'anticiper les unités d'hospitalisations à même de prendre en charge les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation en réanimation.*

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

Prise en charge

1. Recommandations générales d'hygiène :

L'OMS (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf) et les sociétés françaises d'infectiologie et d'hygiène hospitalière (<https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/02/Avis-Masque-SF2H-SPILF-04.03.2020.pdf>) ont édité des recommandations préconisant un isolement gouttelettes et contact pour la plupart des patients, et un isolement air et contact pour la réalisation de geste à risque d'aérosolisation de particules virales.

La transmission de SARS-CoV 2019 semble en effet très majoritairement liée à la production de gouttelettes, qui vont infecter un sujet « receveur » au niveau des muqueuses nasales, buccales et des conjonctives. Cette contamination peut se faire de manière directe, ou indirecte, via une étape manuportée. Le virus semble pouvoir également être excrété au niveau des selles, voire d'autres liquides biologiques (les patients semblent toutefois être rarement virémiques, et les urines ne semblent pas être un liquide biologique à risque)[11]. Ces modes de transmissions justifient donc au minimum d'un isolement de type « gouttelettes » (masque chirurgical empêchant la pénétration de gouttelettes par le nez et la bouche ET protection oculaire) et « contact étendu » (surblouse à manches longues, charlotte, gants, avec procédure de déshabillage précise afin d'éviter une auto-contamination à partir des surfaces extérieures de l'équipement de protection individuel [12]). La question de la transmission aérienne du virus, via l'inhalation de particules, <5microns, ayant la capacité de rester en suspension dans l'air, est plus délicate. La recherche sur la transmission aérienne des pathogènes est en effet un domaine complexe [13–15]. Les conditions expérimentales pourraient ne pas être applicables à la réalité (par exemple il n'est pas clair que la distribution en taille des gouttelettes et aérosols d'un stimulateur de toux soit conforme à celle d'un patient réel), et la coexistence des autres modes de transmission (gouttelette et contact) qui sont préférentiels, rend difficile l'interprétation des analyses de terrain. Le SARS Cov est néanmoins considéré, sur un faisceau d'arguments, comme un pathogène à haut risque de transmission aérienne par certains chercheurs [11], ce qui est réfuté par d'autres[16]. La transmission aérienne est également évoquée pour le MERS-Cov [17]. Cette transmission aérienne est probablement de type « opportuniste », c'est à dire possible, dans certaines conditions, et sans être le mode de contamination principal du pathogène. Il n'est pas certain que le SAR-CoV 2 ait le même profil de transmission, mais en l'absence de données spécifique, un raisonnement par analogie semble cohérent. Cette possible transmission aérienne justifie

l'utilisation de masques filtrants de type FFP2 lors de procédures générant des aérosols, ainsi que les consignes d'isolement en chambre à pression négative ou neutre portes fermées, et de ventilation suffisante des pièces.

2. Cas particulier de la réanimation

Il n'existe pas de liste bien définie des procédures à risque d'aérosolisation de particules virales. Une revue systématique établit que l'intubation, la ventilation manuelle avant intubation, la ventilation non invasive, et la réalisation d'une trachéotomie sont associées de manière fréquente à un sur-risque de contamination du personnel, qui est attribuée à une possible transmission aérienne du virus au cours de ces procédures [18]. Une transmission aérienne est également évoquée pour d'autres procédures réalisées en réanimation, mais qui font l'objet de moins de données, voire de données contradictoires. On peut citer à ce titre de l'oxygénothérapie conventionnelle (en particulier quand le débit est supérieur à 6L/min) [19], la pose de sonde nasogastrique, l'endoscopie bronchique, les traitements nébulisés, les aspirations bronchiques, la réalisation de prélèvements respiratoire, l'aspiration de liquides biologiques, la pose de SNG, la manipulation du masque de VNI, la réanimation cardio pulmonaire [19–22]. Enfin, certaines procédures ne sont pas évoquées dans la littérature, mais le bon sens conduit à les rapprocher de procédures incriminées (extubation d'un patient conservant une charge virale élevée, repositionnement de la sonde d'intubation...). Il paraît utile de mentionner qu'il existe très peu de données concernant l'oxygène à haut débit nasal, qui est une modalité thérapeutique relativement nouvelle [23].

Force est de constater qu'un grand nombre de procédures réalisées en réanimation, y compris des gestes simples rentrant dans le cadre de soins pluriquotidiens peuvent donc être considérées comme « à risque ».

Plusieurs études ont montré qu'un masque chirurgical semblait offrir une protection équivalente au masque FFP2 dans le SRAS [24] ainsi de dans la grippe [25]. Ces études étaient toutefois réalisées dans des services d'urgence ou de médecine, et non dans des services de réanimation.

Le personnel de réanimation constitue dans une situation épidémique de grand ampleur une ressource critique, limitée et non remplaçable. Il doit donc être préservé au maximum.

Dans ces conditions, il est proposé d'avoir un usage large du masque FFP2 en réanimation et ce tout au long de la journée (<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/communiqué-de-presse-covid-19-stratégie-de-gestion-et-d-utilisation-des-masques>).

Il convient cependant de noter la consommation importante de masque attendue par cette stratégie.

1/ Isolement

Recommandations :

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

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

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

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

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

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

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

- 16- Il convient chez tout patient nécessitant la ventilation mécanique d'utiliser un filtre antimicrobien sur les circuits expiratoire et inspiratoire du ventilateur. Il est à noter que compte tenu de cette stratégie, l'utilisation d'humidificateur chauffant est déconseillée
- 17- De même il est conseillé de privilégier un système d'aspiration clos afin d'éviter les aérosolisations et risques de contamination lors des aspirations.
- 18- La fréquence de changement des filtres échangeur de chaleur et d'humidité peut être abaissée à toutes les 48h (voire plus en l'absence de saturation du filtre) au lieu des 24h habituelles, afin de limiter les déconnexions de circuits.
- 19- De manière générale, les techniques à risque d'aérosolisation, ainsi que les déconnexions du circuit, sont à risque de contamination du personnel, doivent être autant que possible évitées (ventilation non-invasive, oxygénothérapie à haut débit).
- 20- Dans les situations où ces techniques seraient malgré tout nécessaires, il est proposé de s'assurer :
- 1-Que les soignants sont protégés avant de débiter la VNI
 - 2-Que le masque patient est en place avant le début de la VNI
 - 3-Que la VNI est arrêtée avant le retrait du masque du patient
 - 4-Il est fortement recommandé de limiter la présence des soignants dans les chambres de patients infectés et recevant un traitement par VNI ou optiflow et notamment lors des soins générant un aérosol
- 21- La prise en charge des patients suspects/infectés par le COVID-19, nécessite les éléments de protection suivants :
- 1-Port de masque FFP-2
 - 2-Protection de la tenue professionnelle dans l'idéal par une surblouse manches longues, imperméable
 - 3-Friction hydro-alcoolique (SHA)
 - 4-Charlotte
 - 5-Port systématique de gants
 - 6-Lunette de protection (ou masque à visière)

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

23- Compte-tenu de la consommation attendue élevée de masques FFP2, il convient de discuter dès le début de l'épidémie de stratégies d'épargne de ces derniers. Aucune stratégie n'a montré sa supériorité à ce stade. Peuvent-être envisagée le port continu de masque FFP2 dans des unités COVID mais avec le risque de contamination du soignant en cas de manipulation du masque, l'identification de soins avec risque d'aérosolisation minime ou à distance du patient permettant le port de masque chirurgical seul.

24- Il est probablement nécessaire de suivre la consommation de masque FFP2 dans les unités accueillant des patients COVID.

Entretien de l'environnement

Les coronavirus sont sensibles à l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) à 0,1 %, aux composés organochlorés à 0,1 %, aux iodophores à 10 %, à l'éthanol à 70 % et au glutaraldéhyde à 2 %, aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques.

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

Recommandations :

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

Autres mesures :

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

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

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

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

- 27- La gestion des voies aériennes doit probablement être réalisée par le senior le plus expérimenté.
- 28- L'intubation vigile sous fibroscopie doit être évitée sauf indication spécifique du fait du risque de toux et d'aérosol lors de la pulvérisation de l'anesthésique local qui favorise la dispersion du virus en aérosols.
- 29- L'utilisation de vidéo-laryngoscopie qui éloigne l'opérateur du patient est proposée en première intention.
- 30- La ventilation mécanique en pression positive ne doit être démarrée qu'après gonflage du ballonnet de la sonde d'intubation.
- 31- La curarisation doit être envisagée dès l'intubation afin d'éviter la toux et la dissémination d'aérosol contaminé.
- 32- Lors de la prise en charge de détresse respiratoire liée à l'infection respiratoire à coronavirus en dehors du bloc opératoire, l'utilisation de ventilation non-invasive ou d'oxygénation à haut débit doit autant que possible être évitée pour éviter la création d'un aérosol du virus dans la pièce. Une intubation précoce devrait être envisagée chez un patient présentant une détérioration rapide.
- 33- En cas de prise en charge d'un patient transféré d'une autre unité de réanimation déjà intubé et ventilé, le circuit de ventilation de transport ne doit pas être déconnecté pour éviter toute contamination. Si une déconnection est nécessaire, le filtre patient est laissé sur la sonde. Une mise en veille ou une pause expiratoire de la ventilation associée à un clampage de la sonde d'intubation sont recommandés.
- 34- Après la procédure d'intubation, tout le matériel non protégé par filtre hydrophobe utilisé pour la ventilation et le matériel pour l'intubation est jeté ou désinfecté par un détergent désinfectant standard (Surfa safe, ...) (manche laryngoscope).

Recommandations en lien avec le transport intra-hospitalier

- 35- L'indication d'un examen nécessitant un transport intra-hospitalier doit-être discutée et le rapport bénéfice risque soigneusement évalué.
- 36- Le transfert intra-hospitalier d'un patient cas possible ou infecté COVID-19 motivé par un examen complémentaire ou une intervention chirurgicale doit être planifié du fait du risque d'aérosol généré par les procédures médicales.

37- Compte-tenu du risque d'aérosolisation en lien avec le transport d'un patient ventilé ou sous oxygénothérapie à débits élevés, une attention particulière sera portée aux points suivants :

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

3/ Traitement spécifique

La prise en charge du SARS-CoV 2 n'est à ce jour pas clairement déterminée et repose sur les potentielles thérapeutiques évaluées lors des épidémies de SARS-CoV en 2003 et de MERS-CoV en 2013 [26, 27]. Ce chapitre a pour but de donner les différentes pistes thérapeutiques disponibles en cas d'admission d'un patient aux soins intensifs pour une infection à SARS-CoV 2 et de proposer un algorithme de prise en charge en fonction de la sévérité. La discussion repose sur l'avis récemment publié du haut conseil de santé publique et les données récentes de la littérature (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>).

Il est important de souligner que les propositions actuelles ne reposent que sur un niveau de preuve faible, des études in vitro, ou des analogies avec les données préliminaires existantes avec SARS-CoV ou MERS-CoV. Elles ne peuvent-être considérées comme opposables, et ne doivent en aucun cas empêcher la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires.

Dans tous les cas, compte-tenu de l'absence de traitement spécifique établi, les traitements de support doivent être renforcés. Ils doivent être administrés selon les règles de l'art. L'accompagnement des patients en phase avancée doit être attentif et approprié à leur état. Le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie envisagée.

L'ensemble des molécules disponibles peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent être évaluées sur le site suivant : <http://www.covid19-druginteractions.org/>

1. Molécules validées avec un faible niveau de preuve

a) Remdesivir

Le remdesivir est un analogue de l'adénosine ayant montré une activité in vitro sur SARS-CoV, MERS-CoV [28] et le SARS-CoV 2 [29]. Des données obtenues sur le MERS-CoV dans un modèle de macaque ont confirmé son efficacité in vivo en prophylaxie et en thérapeutique plaçant cette drogue en tête des thérapeutiques potentiellement utilisable dans l'infection sévère à SARS-CoV 2 [30]. Toujours dans l'infection à MERS-CoV, cette molécule a démontré in vitro et dans un modèle murin une activité supérieure à l'association lopinavir-ritonavir [31].

La posologie recommandée est issue des travaux réalisés dans l'infection à virus Ebola [32], il est administré en intraveineux :

- 200 mg en dose de charge à J1 puis 100 mg 1x/jour de J2 à J10
- Perfusion de 30 min à 1 heure

En absence de données, aucune adaptation posologique ne peut être proposée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

La principale toxicité mise en évidence est rénale. Le traitement devra être arrêté en cas de diminution significative (de plus de 50%) du débit de filtration glomérulaire.

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires d'ALAT et/ou ASAT ont été rapportées, dont certaines étaient associées à des élévations réversibles et d'intensité légère du temps de prothrombine. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée au cours du traitement par Remdesivir.

La délivrance de la molécule dans le cadre d'un usage de type compassionnel a été suspendue par Gilead, le laboratoire qui produit le remdesivir, en dehors de la femme enceinte et des enfants. Un programme « early access » devrait être mis en place.

En cas d'identification d'un patient (femme enceinte ou enfant) infecté par SARS-Cov-2, le médecin hospitalier en charge du patient devra soumettre sa demande en anglais via le portail : <https://rdvcu.gilead.com/> mis en place par Gilead pour les demandes d'usage compassionnel (CU) dans le cadre d'essais cliniques référencés, avec des critères d'inclusion et d'exclusion propres (actuellement NCT04280705, NCT04292730, NCT04292899, 2020-000936-23).

b) Hydroxychloroquine

Plus de 20 essais cliniques ont été menés, ou sont en cours, pour cette molécule antipaludique (et son dérivé hydroxylé) dont l'action augmente le pH endolysosomal nécessaire au processus de fusion virale, de modifications post-traductionnelles des glycoprotéines de l'enveloppe et exerce un effet immunomodulateur [29, 33]. Les effets secondaires sont bien connus (troubles du rythme, pancytopenie, rétinopathies maculaires) [34].

La publication des résultats du suivi de 22 patients ayant infection documentée à SARS-CoV et traités par hydroxychloroquine a montré une clairance virale à J6 chez 70 % des patients (vs 12,5 % dans un

groupe « ailleurs » non traité de 16 patients) [35]. Cette étude pose néanmoins un grand nombre de problèmes méthodologiques incluant le design ici-ailleurs et le problème de comparabilité entre les groupes qui en découlent ainsi que l'exclusion des patients les plus sévères dans le groupe traité.

Les posologies proposées sont de 400 mgx2/j à J1 puis 200 mgx2/j à J2 et J10

L'hydroxychloroquine est disponible en pharmacie sans restriction de prescription ou dispensation. Le profil des effets secondaires plaide pour l'utilisation préférentielle de l'hydroxychloroquine versus la chloroquine [34].

Les effets secondaires à hautes doses sont essentiellement cardiotoxiques, arythmogènes et épileptogènes. La co-administration de médicaments prolongeant le QT impose une stricte surveillance ECG.

2. Traitements expérimentaux / en cours d'évaluation

a) Tocilizumab

Chen et al ont récemment montré que le taux d'interleukine 6 était élevé chez les patients infectés par le SARS-CoV2 en particulier pour les formes les plus sévères de la maladie [36]. Le Tocilizumab a été proposé dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T et pourrait dans ce contexte présenter une alternative thérapeutique intéressante aux antiviraux classiques.

Vingt et un patients avec des formes sévères à critiques de CoVID19 ont été traités par Tocilizumab associé à un traitement incluant lopinavir, méthylprednisolone, traitement de support [<https://sfar.org/download/effective-treatment-of-severe-covid-19-patients-with-tocilizumab/?wpdmdl=25580&refresh=5e79d831da57a1585043505>]. Chez, 75 % d'entre eux, ces patients ont vu diminuer leurs besoins en oxygène. Cette étude présente aussi de nombreuses limites méthodologiques et ce traitement n'est pas à ce jour validé.

Devant ces résultats préliminaires, plusieurs essais sont actuellement en cours (NCT04306705, ChiCTR2000029765, un essai de phase III à venir est organisé par la firme Roche). Cette molécule est également proposée dans les formes graves en Italie, en Suisse (off label) et aux USA.

Posologie

La posologie du Tocilizumab administrée recommandée est de 4-8 mg/kg chez les patients > 30 kg par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (www.chinacdc.cn et communication personnelle, le 6 mars 2020 par le professeur Feng Li, State Key Laboratory of Virology, School of Basic Medical Findings, Wuhan University, Wuhan 4300071, Chine. fli222@whu.edu.cn).

Après 12 heures, en cas d'absence d'amélioration significative au niveau clinique, radiologique ou de chimie (y compris la détermination des taux d'interleukine-6 dans le sérum du patient), la même posologie de médicament peut être perfusée une seconde et dernière fois.

L'efficacité du traitement sera évaluée sur la base de la réponse clinique, radiologique et des marqueurs de chimie sanguine y compris la concentration sérique de l'interleukine-6 et de la charge virale plasmatique SARS-CoV-2.

Le cadre de prescription n'est pas encore clairement précisé mais pourrait reposer sur la mesure de marqueurs comme (D-Dimères > 1000 µg/mL, CRP > 150 mg/mL, PCT > 1 µg/mL).

Précautions :

- Dépistage d'une tuberculose latente (Elispot-TB, à effectuer le matin les jours ouvrables) et hépatite B (AgHBs, AntiHBc, AntiHBs)
- Contre-indications :
 - o Femmes enceintes ou allaitantes
 - o Neutropénie ou thrombopénie < 50G/l
 - o ASAT et ALAT > 5 fois la limite de référence supérieure
 - o Patients présentant des infections sévères bactériennes ou fongiques concomitantes

b) Autres molécules à évaluer

- Dans le contexte pro-inflammatoire lié au CoVID-19 dans sa forme sévère, qui inclut des réactions cytokiniques en cascade, outre l'utilisation d'anti-IL6 (Tocilizumab), un traitement par anti-IL1 (anakinra) a été proposé comme option thérapeutique [37]. Un essai clinique de phase 3 randomisé contrôlé a été réalisé dans le sepsis compliqué de syndrome d'activation macrophagique, montrant une amélioration significative de la survie du sous-groupe des patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée avec dysfonction hépatique sous Anakinra (faible effectif de 43 patients) [38]. Un essai clinique de phase I dans cette même indication est en cours aux USA [NCT02780583]. Il s'agit là d'études très préliminaires, mais un protocole d'essai clinique a été déposé par une équipe italienne pour évaluer l'intérêt de l'anakinra et de l'emapalumab dans le CoVID sévère.
- Autres anticorps monoclonaux: Camrelizumab (anticorps monoclonal humanisé anti-PD1, 2 essais cliniques en cours en Chine), Leronlimab (IgG4 humanisée anti-CCR5)
- Umifenovir: dérivé indole développé pour le traitement prophylactique de la grippe et autres infections respiratoires aiguës virales. Une étude rétrospective multicentrique russe incluant 287 patients a montré une diminution du nombre de pneumopathies chez les patients traités précocement (14,1 % dans les 24h, 18,1 % dans les 48h, vs. 48 % pour les non traités). La posologie d'utilisation actuelle en essai clinique dans la grippe serait de 800 mg par jour pendant 5 jours (Essai ARBITR, phase 4 [39]). Un essai est en cours en Chine dans l'infection à SARS-CoV 2. La posologie actuellement utilisée en Chine est de 200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours.
- Favipiravir: antiviral large spectre (inhibiteur d'ARN polymérase ARN-dépendante de virus à ARN), testé au Japon chez des patients présentant des formes légères/asymptomatiques de CoVID-19,

plusieurs essais cliniques en cours en Chine (ChiCTR2000029548, ChiCTR2000029544, ChiCTR2000029600, ChiCTR2000030113, ChiCTR2000029996, NCT04273763, ChiCTR2000030254, ChiCTR2000030987). La posologie actuellement utilisée en Chine est de 600 mg x 3 par jour pendant 14 jours après dose de charge de 1600 mg.

- Nitazoxanide: agent antiprotozoaire avec une activité antivirale incluant les coronavirus humains (étude in vitro sur SARS-CoV2: EC50 = 2,12 µM), disponible en ATU nominative en France
- Niclosamide: antiparasitaire anti-hélmintique ,actif in vitro comme antiviral avec des EC50 de l'ordre du nano- au micromolaire (SARS-CoV, MERS-CoV, ZIKV, HCV, adenovirus)
- Prulifloxacin, Bictegravir, Nelfinavir, Tegobuvir (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.28.922922v2.full>).
- Atazanavir (<https://www.genengnews.com/artificial-intelligence/ai-predicts-coronavirus-vulnerable-to-hivs-atazanavir/>)

3. Molécules dont l'évaluation est non concluante à ce stade.

a) Lopinavir/ritonavir

L'association lopinavir/ritonavir est utilisée dans l'infection par le VIH. Quelques données d'efficacité existent essentiellement dans l'infection par le MERS-CoV [40]. Sur la base de revue de cas cliniques de patients infectés par SARS-CoV 2, traités par cette association et ayant montré une baisse de la charge virale significative [41] ou une amélioration clinique avec diminution des besoins en oxygènes chez 3 patients sur 5 [42], cette molécule a initialement été proposée en première ligne à la posologie de 400 mg x2/j per os pendant 5-7 jours. Les résultats d'un récent essai clinique randomisé contrôlé rapportait une absence de différence significative de détection du virus au cours de traitement, une diminution de durée des symptômes d'un jour mais des effets secondaires plus fréquents dans le groupe des 99 patients traités par lopinavir-ritonavir en comparaison au groupe contrôle [43]. Dans une analyse post-hoc, la guérison clinique est obtenue plus rapidement (16 jours vs. 17 jours) et la mortalité est plus faible (19 % vs. 27,1 %) dans le sous-groupe des sujets ayant été traités moins de 12 jours après le début des symptômes. Au vu de l'absence de meilleure évidence et d'un potentiel bénéfique en termes de santé publique nous avons décidé, en l'attente de plus de données, de continuer à recommander les inhibiteurs de la protéase chez les patients Covid-19 hospitalisés en particulier dans un contexte de soins intensifs.

b) Autres

Une revue systématique portant sur le SARS-CoV, conduite à la demande de l'OMS, a été réalisée en 2006 et a ainsi permis d'évaluer les données acquises pour différentes molécules¹ Un total de 54 études cliniques, 15 études in vitro, et 3 études dans le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ont été analysées. Si les données in vitro pouvaient laisser présager d'une activité, les données

cliniques n'ont pas confirmé les résultats observés pour la ribavirine et les corticoïdes. Concernant la ribavirine, 26 études étaient non conclusives et 4 suggèrent un effet délétère. Pour les stéroïdes, 25 étaient non concluantes et 4 suggèrent un effet délétère. Les immunoglobulines et le plasma de convalescent n'ont pas démontré d'efficacité dans 5 études.

Concernant les corticoïdes, la surviving sepsis campaign a récemment publié des recommandations qui plaide, en dehors du SDRA, contre l'utilisation des corticoïdes chez les patients ventilés. En cas de SDRA avec un faible niveau de recommandation et d'évidence, les corticoïdes systémiques pourraient être utilisés (<https://www.sccm.org/disaster>).

Les macrolides : il n'existe pas d'évidence basée sur les données actuelles sur leur efficacité à l'inverse de ce qui est mentionné dans le travail de Gautret et al [<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300996>]. Il existe de plus des interactions avec les inhibiteurs de protéases.

4. Indication de prescription aux soins intensifs

La mortalité liée au SARS-CoV 2 aux soins intensifs varie énormément en fonction du terrain. Dans la cohorte initiale publiée par Huang et al qui incluait 41 patients confirmés, les auteurs observaient un taux d'admission aux soins intensifs de 32% et une mortalité de 6% [44]. Ce pourcentage est probablement très largement surestimé ne tenant pas compte des formes moins sévères [45]. Une série publiée par Yang et al regroupant 52 patients de soins intensifs a observé que 32 (61.5%) étaient décédés à 28 jours [4]. Les patients décédés étaient plus âgés (64.6 ans), plus à risque de développer un SDRA et d'être ventilés. Sur l'ensemble des patients admis, 40% présentaient une pathologie sous-jacente.

Il n'existe actuellement aucune donnée conclusive forte et il est fondamental d'inclure les patients dans les essais pour obtenir des réponses sur la prise en charge optimale. Les options détaillées ci-dessus sont à considérer au cas par cas sur des indications formalisées localement.

Le haut conseil de santé publique s'est récemment positionné, les deux cadres liés aux soins intensifs sont repris ci-dessous :

1. Patients en insuffisance respiratoire aiguë ($>6 \text{ l O}_2/\text{min}$) ou avec défaillance d'organes
 - a) 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 $< 30 \text{ ml m}^{-1}$ ou hémodialyse).
 - b) En présence d'une défaillance d'organe (hors défaillance respiratoire)
 - Lopinavir-ritonavir avec monitoring pharmacologique.

- Ou hydroxychloroquine, un monitoring pharmacologique peut la aussi être conseillé.
- 2. Infection par le virus SARS-CoV-2 avec aggravation secondaire et absence d'excrétion virale (forme inflammatoire) :
 - a) Prise en charge usuelle du SDRA en réanimation.
 - b) Corticothérapie par méthylprednisolone ou dexaméthasone à discuter au cas par cas.
 - c) 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).
 - d) Recherche et prise en charge d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique.

Ces propositions méritent cependant d'être adaptées au contexte, à la disponibilité des traitements, au niveau de preuve, ainsi que la nécessité d'obtenir des précisions sur l'efficacité des traitements. Pour cette raison, il est proposé, sur la base de ce rationnel, les recommandations suivantes.

Recommandations :

- 38- Les données disponibles ne permettent pas de recommander un traitement antiviral aux patients admis en soins intensifs.*
- 39- La couverture systématique d'une infection/surinfection bactérienne est recommandée dans les formes sévères et ce d'autant qu'il existe des foyers de condensation alvéolaire.*
- 40- Il semble important d'encourager la recherche concernant le traitement spécifique et d'inclure autant que possible les patients infecté par SARS-CoV2 dans des études interventionnelles.*
- 41- Trois options thérapeutiques, dont le bénéfice comme le risque sont inconnus, peuvent-être discutées au cas par cas :*
 - *Remdesivir 200 mg en dose de charge puis 100 mg par jour*
 - *Lopinavir/ritonavir 400 mgx2 /j per os pendant 5-7 jours*
 - *Hydroxy-chloroquine (200 mg x 3 /j) per os ou chloroquine (500mg x 2/j) pendant 10 jours, avec ou sans association à l'azythromycine.*
- 42- En dehors de la recherche clinique, Il est recommandé de ne pas utiliser les stéroïdes, la ribavirine, les immunoglobulines polyvalentes ou le serum de patient convalescent, au seul titre de l'infection à SARS-CoV2 dans ce contexte.*

Conclusions

Les recommandations contenues dans ce document sont des recommandations d'experts mais basées le plus souvent par analogie avec le SARS-CoV et le MERS-CoV. Plusieurs inconnues persistent et ces dernières sont amenées à évoluer rapidement tant en ce qui concerne les mesures d'hygiène et la prise en charge.

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

D'autre part, il est nécessaire d'adopter une attitude pragmatique et une priorisation des ressources, doit être envisagée dans les situations d'admission massive de patients infectés à SARS-CoV 2. Dans ces situations, il convient de réserver les chambres avec isolement maximal (chambre en pression négative ou avec traitement de l'air portatif) aux patients les plus à risque (patients non intubés avec débit d'oxygène élevé, patients sous ventilation non invasive et patients sous oxygénothérapie haut débit) Enfin, ce texte ne discute pas de la nécessité d'envisager selon les flux de patients, une priorisation des admissions en réanimation selon le bénéfice attendu de cette dernière. Un groupe de travail spécifique a été, à cet égard, missionné par la DGS.

Conflits d'intérêts :

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

JR Zahar rapporte avoir reçu des fonds destinés à la recherche de la part de MSD, une rétribution comme orateur de la part de Pfizer, MSD, Eumédica et Correio.

E Maury rapporte avoir reçu des fonds destinés à la recherche de la part de Vygon, une rétribution comme orateur de la part de Pfizer, et des aides logistiques non financières de la part de General Electric, Schulke, Bard, Doran International, Drager, et Eumédica.

Les autres auteurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt

REFERENCES

1. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al (2020) Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 382:872–874. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Wu JT, Leung K, Leung GM (2020) Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* 395:689–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 0: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
6. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J (2020) The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2002032>
8. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, et al (2020) Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x>
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl* 395:507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
10. Wang W, Xu Y, Gao R, et al (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
11. Wang W, Xu Y, Gao R, et al (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
12. Tomas ME, Kundrapu S, Thota P, et al (2015) Contamination of Health Care Personnel During Removal of Personal Protective Equipment. *JAMA Intern Med* 175:1904–1910. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4535>
13. Wei J, Li Y (2016) Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control* 44:S102-108. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.003>
14. Fowler RA, Scales DC, Ilan R (2004) Evidence of airborne transmission of SARS. *N Engl J Med* 351:609–611; author reply 609-611
15. Jones RM, Brosseau LM (2015) Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med*

57:501–508. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448>

16. Seto WH (2015) Airborne transmission and precautions: facts and myths. *J Hosp Infect* 89:225–228. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.11.005>
17. Bin SY, Heo JY, Song M-S, et al (2016) Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis* 62:755–760. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1020>
18. Tran K, Cimon K, Severn M, et al (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 7:e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>
19. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, et al (2007) Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 44:1017–1025. <https://doi.org/10.1086/512819>
20. Loeb M, McGeer A, Henry B, et al (2004) SARS among critical care nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis* 10:251–255. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030838>
21. Teleman MD, Boudville IC, Heng BH, et al (2004) Factors associated with transmission of severe acute respiratory syndrome among health-care workers in Singapore. *Epidemiol Infect* 132:797–803. <https://doi.org/10.1017/s0950268804002766>
22. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al (2010) Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 5:e10717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010717>
23. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al (2019) Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 53:. <https://doi.org/10.1183/13993003.02339-2018>
24. Seto W, Tsang D, Yung R, et al (2003) Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *The Lancet* 361:1519–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13168-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13168-6)
25. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al (2009) Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 302:1865–1871. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1466>
26. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3:e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
27. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR (2020) Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem Eur J Chem Biol* 21:730–738. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
28. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al (2018) Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 9:. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
29. Wang M, Cao R, Zhang L, et al (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30:269–271.

<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

30. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
31. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 11:1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
32. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al (2019) A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 381:2293–2303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
33. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
34. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al (2003) Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 3:722–727. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
35. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
36. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al (2020) Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.02.29.20029520. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20029520>
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
38. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al (2016) Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 44:275–281. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
39. Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Lvov NI, et al (2019) Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Ter Arkh* 91:56–63. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000127>
40. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, et al (2020) A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>
41. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al (2020) Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 35:e79. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
42. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al (2020) Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>

43. Cao B, Wang Y, Wen D, et al (2020) A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
44. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
45. Xu Z, Li S, Tian S, et al (2020) Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted. *Lancet Lond Engl* 395:947–948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30308-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30308-1)

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

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

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

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

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

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

Etape 5 : Surblouse enduite



Etape 5 : Surblouse bleu plus Tablier



Etape 6 : Gants à manchette



Etape 6 : Gants



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

Etape 1 (chambre) retirer le tablier (jeté comme chaque élément de la protection en DASRI) 	
Etape 2 (chambre) retirer les gants 	Etape 3 (chambre): Friction hydro-alcoolique 
Etape 4 (chambre): retirer la surblouse 	Etape 5 (chambre): Friction hydro-alcoolique 

Étape 6 (sas): retirer les lunettes et les placer dans un container de désinfection



Étape 7 (sas) : Friction hydro-alcoolique



Étape 8 (sas): retirer masque et charlotte



Étape 9 (sas): Friction hydro-alcoolique



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

<https://mms.myomni.live/5e6126fdb444d66709afab1>