RECOMMANDATIONS PRISE EN CHARGE INFECTIOLOGIQUE DES PATIENTS HOSPITALISÉS AU CHUV AVEC UNE INFECTION COVID-19 CONFIRMÉE

Table des matières

1. Domaine d'application : 2
2. Diagnostic Covid-19 : 2
3. Lieu d'hospitalisation/critères d'admission : 2
3.1 Lits d'hospitalisation 2
3.2 Soins intermédiaires 2
3.3 Soins intensifs 2
4. Examens complémentaires : 3
4.1. A l'admission dans le service d'hospitalisation 3
4.2. Suivi 3
5. Traitement spécifiques SARS-CoV2: 3
5.1. Inhibiteur de la protéase 3
5.1.2 Kaletra© (lopinavir 200 mg + ritonavir 50 mg) 4
5.1.2 Reyataz© (atazanavir) 4
5.2. Remdesivir (GS-5734) 5
5.3 Plaquenil© (hydroxychloroquine 100 mg) 5
5.4 Actemra© (tocilizumab) 5
6. Autres Traitements 6
6.1 Traitements à éviter 6
6.2 Antibiotiques 6
7. Critères de retour à domicile pour patient hospitalisé 6
Références 6

1. Domaine d'application :
Ces recommandations s'appliquent à tous les patients adultes hospitalisés au sein de la cité hospitalière du CHUV avec une infection Covid-19.

Pour toute question d'hygiène hospitalière, se référer au document « Procédure de prise en charge d'un patient avec infection suspectée ou confirmée par Coronavirus Covid-19 ».

2. Diagnostic Covid-19 :
PCR positive à SARS-CoV2 dans un frottis naso-pharyngé ou autre prélèvement respiratoire.
NB : la sensibilité de la PCR dans le frottis naso-pharyngé a été estimée à 63% dans une étude sur 1070 échantillons prélevés sur 205 patients[1]
En cas de résultat négatif et de forte suspicion, discuter la répétition du test sur un autre prélèvement et maintenir les mesures d'isolement (cf. document cité ci-dessus).

3. Lieu d'hospitalisation/critères d'admission :
Toute hospitalisation doit avoir lieux dans des chambres ou boxes d'isolement validés pour la prise en charge d'un cas suspect ou confirmé (voir document « Procédure de prise en charge d'un patient avec infection suspectée ou confirmée par Coronavirus Covid-19 », Annexe 2).

3.1 Lits d'hospitalisation
- Diagnostic confirmé
- Oxygénothérapie aux lunettes avec
  - max 6L/min O_2
  - FiO_2 max à 40%
- SpO_2 > 90%

3.2 Soins intermédiaires
- Critères idem lits d'hospitalisation avec en plus :
  - apparition d'anomalie cardio-vasculaire (trouble du rythme, suspicion syndrome coronaire, *etc*)

3.3 Soins intensifs
- ≥ 2 critères cliniques et biologiques
  - FR > 30/min
  - Signes de détresse respiratoire (tirage, etc.)
  - SpO_2<90% malgré FiO_2>40% (>6L/min)
  - Signes d'hypoxie tissulaire
    - Lactate art. >2.5 mmol/L
  - Hypotension artérielle (TAS<100 mmHg; TAM<65 mmHg)
  - Amines vasopressives
- Nécessité de support ventilatoire, incluant:
  - Oxygénothérapie haut-débit
  - CPAP ou Ventilation non-invasive

NB : Tout soutien ventilatoire (oxygénothérapie haut débit; CPAP & VNI) doit être débuté aux soins intensifs (risque accru de transmission virale)

Nous proposons aussi d'envisager une hospitalisation pour certains groupes suspectés d'être à très haut risque de complication, même en l'absence de critères d'hospitalisation francs.
Il s'agit de :

- patients transplantés de cellules souches hématopoïétique dans les derniers 12 mois et/ou avec *Graft versus Host Disease*,
- patients transplantés d'organe solide (sauf poumon) dans les dernier 12 mois,
- patients transplantés de poumon,
- patients neutropéniques,
- patient VIH positifs non-traités avec CD4 <200 cell/mm^3

4. Examens complémentaires :

4.1. A l'admission dans le service d'hospitalisation

- Formule sanguine complète, CRP, procalcitonine, créatinine, ferritine, AST, ALT, GGT, PAL, bilirubine, troponine
- D-Dimères – associés à augmentation de la mortalité[2, 3]
- ECG – infection Covid-19 associée à troubles du rythme [4, 5]
- Imagerie pulmonaire :
    - Radiographie de thorax (postéro-antérieure) ou,
    - CT thoracique indiqué en cas de mauvaise évolution pour rechercher des complications aiguës (embolie pulmonaire, surinfection bactérienne, empyème pleural etc.)

NB : Le bilan biologique à l'admission ne doit pas retarder le flux des patients au sein de l'institution.

4.2. Suivi

- Microbiologie :
    - Pas de frottis de suivi pour SARS-CoV2
    - Recherche d'influenza/RSV et autre pathogène selon indication médicale
- Bilan biologique de suivi selon évolution clinique :
    - D-dimères 72h après admission[2]
    - Si patient aux SI :
        - CRP, PCT, Ferritine et D-Dimères aux 48h
        - Galactomannanes 1x/semaine
        - Pré-albumine à l'entrée et 1x/semaine si patient aux SI

5. Traitement spécifiques SARS-CoV2:

Actuellement quatre traitements sont envisagés pour les patients atteints de Covid-19. Aucun traitement n'a à ce jour montré son efficacité dans une étude prospective contrôlée.
Si un retour à domicile est envisagé dans les 48h après l'admission de patient, nous ne préconisons pas l'administration d'un traitement.
En principe, le traitement doit être administré lors de l'admission dans le service d'hospitalisation.
Les durées de traitement proposées ont été diminuées au vu des difficultés d'approvisionnement attendues

5.1. Inhibiteur de la protéase

Données de la littérature

Un essai randomisé contrôlé en ouvert comparant 99 patients recevant lopinavir/ritonavir à la dose de 400 mg/100 mg 2 fois par jour pendant 14 jours à 100 patients recevant le traitement standard (symptomatique) a conclu que le traitement par lopinavir/ritonavir n'apporte pas de bénéfice par rapport au traitement standard chez des patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19 [6].

Cependant, en raison de l'hétérogénéité des patients évalués (tant en termes de gravité qu'en termes de durée d'évolution de la maladie au moment de l'inclusion dans l'étude), du critère de jugement choisi et de la puissance de l'étude, il n'est pas exclu que lopinavir/ritonavir puisse avoir une efficacité si le traitement est entrepris tôt dans l'évolution de la maladie. En effet, dans une analyse post-hoc, la guérison clinique 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 de moins de 12 jours après le début des symptômes.
Au vu de l'absence de meilleure évidence et d'un potentiel bénéfice en terme 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 présentant des critères pour son administration.

Proposition d'administration :

- Patient avec Covid-19 et un critère des suivants :
  - >65 ans et/ou présence d'une comorbidité cardiovasculaire, respiratoire, immunosuppression ou diabète
  - hypoxémie
  - signes d'atteinte parenchymateuse à l'imagerie

5.1.2 Kaletra© (lopinavir 200 mg + ritonavir 50 mg)

Dosage et voie d'administration :

- Kaletra© 2 comprimés 2x/j po ou sirop 5 ml 2x/j par SNG Salem (ne pas broyer les comprimés)
- Durée proposée : 5 jours ou 48h après résolution clinique si avant 5 jours.

Précautions :

- Effets secondaires fréquents : diarrhée, nausées, vomissements, hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie
- Interactions : http://www.covid19-druginteractions.org/
- Manipulation : Il s'agit d'un médicament à manipuler avec précautions par le personnel (MMPP). La directive « Mesures de sécurité pour la manipulation des anticancéreux et autres médicaments à manipuler avec précautions par le personnel (MMPP)» s'applique.

5.1.2 Reyataz© (atazanavir)

Dosage et voie d'administration :

- Reyataz© 1 comprimé 400 mg 1x/j po (capsules peuvent être ouvertes et le contenu passé par une sonde).
- Durée proposée : 5 jours ou 48h après résolution clinique si avant 5 jours.

Précautions :

- L'utilisation simultanée d'IPP est associée avec une diminution des taux plasmatiques d'atazanavir. Cette association est à éviter. Si une telle co-administration est jugée indispensable, il est recommandé de procéder comme suit: dose augmentée de Reyataz© (atazanavir 400 mg) avec Norvir© (ritonavir 100 mg) 1× par jour en co-administration avec l'oméprazole à une dose maximale de 20 mg 1× par jour (ou un autre inhibiteur de la pompe à protons à une dose comparable). Espacer la prise d'IPP et d'atazanavir de 12h.

- L'utilisation d'atazanavir est associée avec une élévation de la bilirubine indirecte (env. 60% des patients). Ceci n'est pas une contre-indication à poursuivre le traitement.
- Effets secondaires fréquents : diarrhée, nausées, douleurs abdominales, céphalées et rash.
- Interactions : http://www.covid19-druginteractions.org/

5.2. Remdesivir (GS-5734)

Proposition d'administration:

- Patient avec Covid-19 hospitalisé aux soins intensifs et nécessité de soutien respiratoire invasif, sans atteinte hémodynamique (amines et/ou ECMO) ni défaillance d'autre organe [7].
- En date du 21 Mars 2020 Gilead® a suspendu son programme d'usage compassionnel du remdesivir hormis pour les femmes enceintes.

5.3 Plaquenil© (hydroxychloroquine 100 mg)

Données littérature

Une étude observationnelle dans laquelle 26 patients hospitalisés pour COVID-19 ont reçu un traitement par hydroxychloroquine a été recemment publiée[8]. Les auteurs concluent que le traitement par hydroxychloroquine est associé à une réduction/disparition de la charge virale chez des patients ayant COVID-19 et cet effet est renforcé par l'azithromycine.
Néanmoins au vu de nombreuses problématiques concernant la méthodologie, cette étude ne permet pas de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine. Ces résultats s'intègrent néanmoins dans le corpus de données précliniques qui justifient la poursuite de la recherche clinique sur chloroquine et hydroxychloroquine chez les patients atteints de COVID-19.
Au vu de l'absence de meilleure évidence et d'un potentiel bénéfice en terme de santé publique nous avons décidé, en l'attente de plus de données, de continuer à recommander l'hydroxychloroquine chez les patients Covid-19 hospitalisés présentant des critères pour son administration.

Proposition d'administration:

- Patient avec Covid-19 sans comorbidité cardiovasculaire en combinaison avec inhibiteur de protéase ou seul en cas de contre-indication à l'utilisation d'un inhibiteur de protéase.

Dosage et voie d'administration :

- Plaquenil© 400 mg dose de charge 2x/j le premier jour, puis 200 mg 2x/j po pendant 2 jours [9]
- Peut être écrasé et administré par SNG

Précautions :

- Effets secondaires fréquents : toxicité hématologique, nausées, vomissements, rash, céphalées, troubles de l'accommodation visuelle.
- Interactions : http://www.covid19-druginteractions.org/

5.4 Actemra© (tocilizumab)

Proposition d'administration en adjonction d'un autre traitement:

- Patient avec Covid-19, **et**
  - syndrome inflammatoire marqué (≥2 de : D-Dimères > 1000 µg/mL, CRP > 150 mg/mL, PCT > 1 µg/mL, Ferritine >1000 µg/L)**, et**
  - ARDS sévère et/ou dysfonction d'organe nouvelle

NB : indication à valider avec consultant MIN.

Dosage et voie d'administration :

- 8 mg/kg (poids réel) IV sur 60 minutes (dose maximale 800 mg)

- Prévoir avant l'administration dosage des cytokines (tube sérum; ajouter sur le formulaire no 50 - immunologie: dosage cytokines 49-plex) et des sous-populations cellulaires par cyTOF (formulaire no 50 - immunologie: dépistage d'immunodéficience cellulaire).

Précautions :

Dépistage tuberculose latente (Elispot-TB, à effectuer le matin les jours ouvrables) et hépatite B (AgHBs, AntiHBc, AntiHbs). Le résultat ne doit pas retarder l'administration.

- Contre-indications :
  - Femmes enceintes ou allaitantes;
  - Neutropénie ou thrombopénie < 50G/l ;
  - ASAT et ALAT> 5 fois la limite de référence supérieure ;
  - Patients présentant des infections sévères bactériennes ou fongiques concomitantes.

6. Autres Traitements

6.1 Traitements à éviter

- Eviter le traitement de macrolides. Pas d'évidence basée sur les données actuelles sur son efficacité[8]. Il existe de plus des interactions avec les PI.
- Eviter l'administration de corticostéroïdes [10], sauf si autre indication.
- Il n'existe à ce jour aucune évidence contre-indiquant l'utilisation des AINS.

6.2 Antibiotiques

- Pas de traitement antibiotique ni prophylactique ni pré-emptif.
- Arrêter antibiotiques si procalcitonine < 0.25 µg/mL ou diminution de la valeur initiale (si > 10 µg/mL) de 80%. [11]

7. Critères de retour à domicile pour patient hospitalisé

Patient afébrile pendant 48-72h, et :

- Amélioration significative des symptômes respiratoires
- Absence de besoin d'oxygène.

Arrêt du traitement spécifique anti-SARS-CoV2 à la sortie et/ou lors du transfert en CTR.
Isolement à domicile pendant 10 jours après le début des symptômes. Si toujours symptomatique à 10 jours, isolement à domicile jusqu'à 48H après la disparition des symptômes.

Rédigé par Loïc Lhopitallier (MIN), Oriol Manuel (MIN) et Benoit Guery (MIN)

Validé par Thierry Calandra (MIN), Noémie Boillat-Blanco (MIN), Antonios Kritikos (MIN), Jean-Luc Pagani (SIA), Peter Vollenweider (MIA), Denis Comte (IAL), Pierre-Nicolas Carron (URG), Nicolas Beysard (URG) et Pierre Voirol (PHA)

24.03.2020. Version 2.1

Références

1. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.* JAMA, 2020.
2. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* The Lancet, 2020.
3. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.* JAMA Intern Med, 2020.
4. Young, B.E., et al., *Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.* JAMA, 2020.

5. Yang, X., 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.
6. Cao, B., et al., *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.* N Engl J Med, 2020.
7. Sheahan, T.P., et al., *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.* Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 222.
8. Gautret, P., et al., *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2020.
9. Yao, X., et al., *In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).* Clin Infect Dis, 2020.
10. Stockman, L.J., R. Bellamy, and P. Garner, *SARS: systematic review of treatment effects.* PLoS Med, 2006. **3**(9): p. e343.
11. Schuetz, P., et al., *Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial.* JAMA, 2009. **302**(10): p. 1059-66.