



# CORONAVIRUS

Pratico pratique v13

**Dr YVES WELKER**

**Chef de Service du SMIT au CHIPS**

**26.05.2020**

**En phase épidémique ou post épidémique, bien rester vigilant  
sur notre raisonnement clinique sur chaque malade  
UNE VRAIE STRATEGIE MEDICALE DOIT ACCOMPAGNER LE DECONFINEMENT**

**Tout peut évoluer..... le mensonge d'Etat Chinois n'est plus à démontrer YW**

*Tanja Stadler. Etude phylodynamique*

Chers amis,

Voici la V13 du diaporama mis à votre disposition et alimenté toutes les semaines depuis le début de l'épidémie. Tous mes amis infectiologues, réanimateurs, pneumologues, virologues m'ont permis d'être au fait de l'actualité changeante de cette nouvelle maladie.

J'espère qu'il vous aura permis de suivre l'actualité scientifique de cette nouvelle maladie et de prendre en charge au mieux vos patients

Rien n'est fini mais nous serons mieux préparés si d'aventure.....

Je reviendrai vers vous pour des bulletins d'infos si nécessaire

Bon dé confinement

Amitiés

Yves

Plus de bisous  
Plus de câlin  
Plus de caresses  
Plus de contact

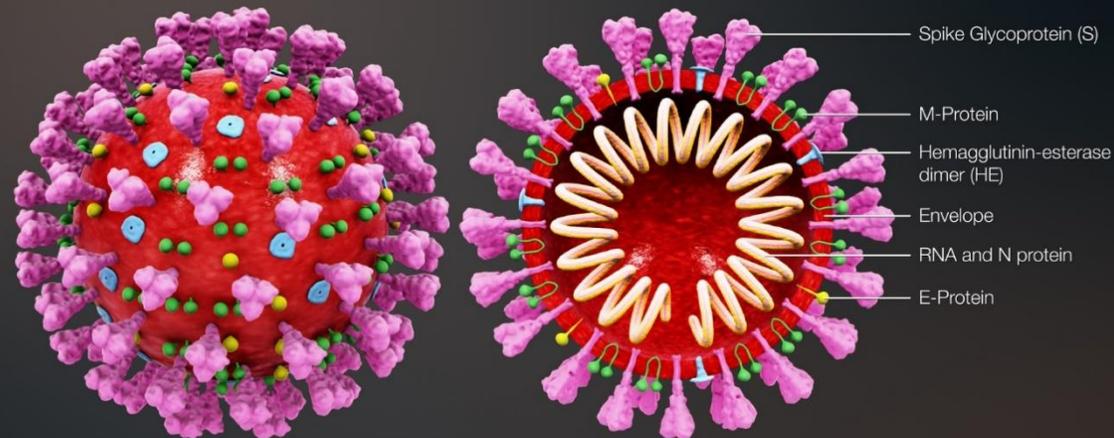
Le coronavirus2 n'aime pas les  
Humains

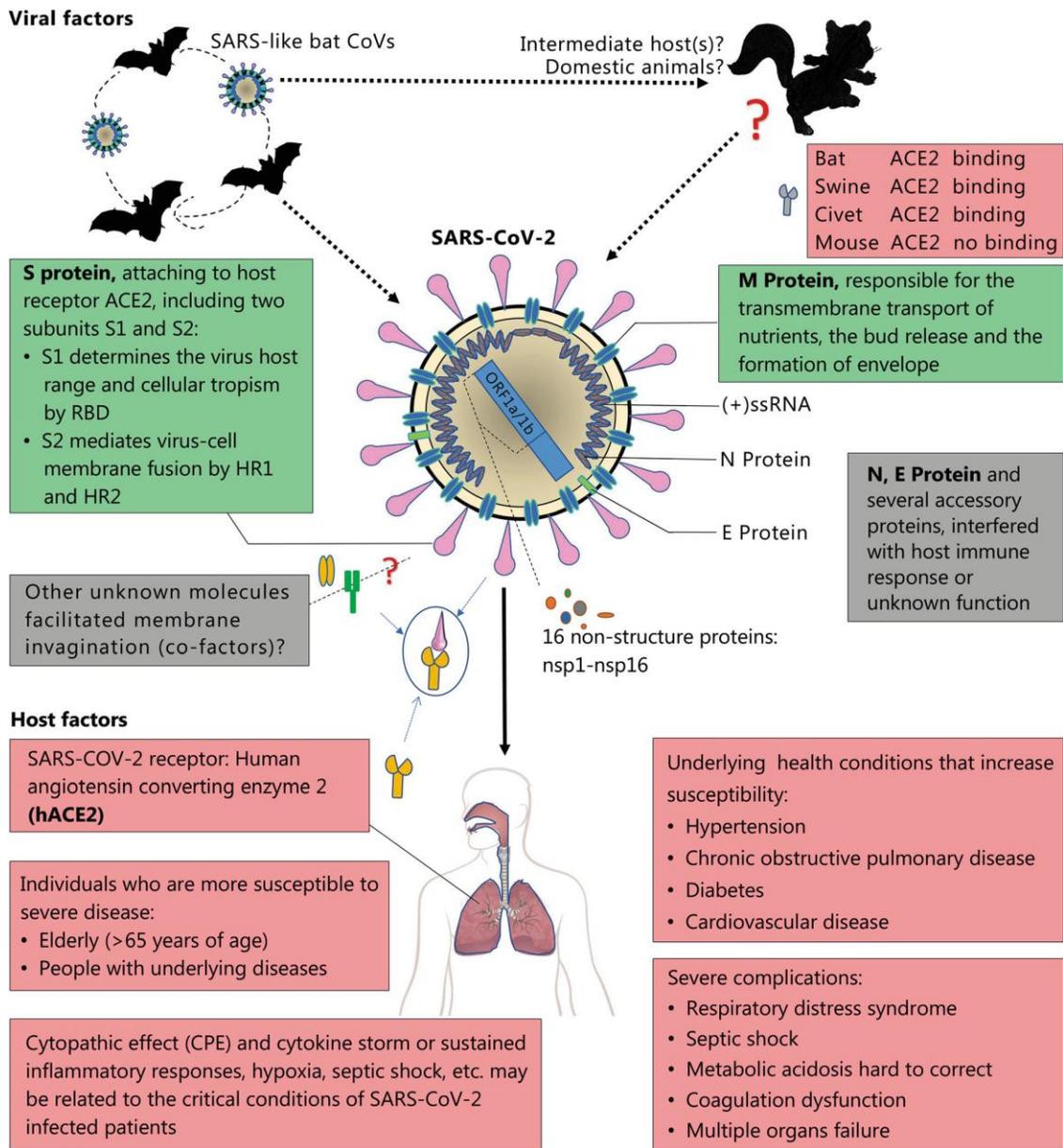
Les différentes souches diffusent  
si bien sans résistance  
que ses mutations **n'augmentent  
pas** sa virulence

# Epidémiologie

# Virologie

**Même** avec son animal  
de compagnie que l'on peut  
contaminer





## ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine)

protéine qui est le récepteur principal du SARS-Cov 2 présente

- en abondance dans les cellules alvéolaires du poumon (pneumocytes)
- sur les entérocytes de l'intestin grêle

Au niveau du cœur et du tubule rénale

Au niveau des cholangiocytes, hépatocytes

Au niveau des cellules souches endothéliales

Au niveau des astrocytes

- Gène de l'ACE2 lié à l'X (effet protecteur chez la femme ?)

- Plus exprimée dans le poumon chez les hommes

- L'expression de l'ACE2 diminue avec l'âge

- **Enfants (1% cas):** Activité ACE élevée ? Réponse immune CD4 différente ?  
Protection par BCG et autres infections coronaV ?

- Plus exprimée chez BPCO et fumeurs. **F de gravité** ? Leung J.M. Eur Resp J

- Nicotine module expression ACE2 **F Protecteur** ?

- **Fumeurs moins touchés** Miyara M Qeios avril 2020

- Les IEC, les ARA, les AINS augmentent l'expression de l'ACE2

- **Receptor Binding Domain (RBD)** de la Protéine **spike** du SARS-cov2  
**79.6% identique** à SARS-Cov. Jiang S. Trends in Immunol

- **Ac contre RBD traitement** ? Sérum de convalescents ? Lan J. Nature

**SARS Cov 2 augmente expression ACE2 dans les 24 premières heures qui altère sa régulation et rompt l'homéostasie cellulaire +++ (phase virologique)**

# Epidémiologie du Diamond Princess

Dans ce rapport du CDC sur l'épidémie de Covid-19 sur les bateaux Diamond Princess et Grand Princess

On peut retenir trois informations intéressantes dans ce qu'il faut considérer comme des situations quasi expérimentales.

- I) Le taux de formes sévères est de 9,7 % et le taux de létalité est de 1,3 %.
- II) 46,5 % des malades testés positifs étaient asymptomatiques au moment du dépistage systématique et **17.9% n'ont jamais développé de symptôme**
- III) Le virus a été retrouvé sur différentes surfaces dans les cabines jusqu'à 17 jours après l'évacuation des bateaux (avant nettoyage). **Ce qui ne veut pas dire contagieux !!!!!**  
« tant qu'il y a de la cellule tant la vie continue pour le virus ».....Dr Y Welker

Dans une étude chez femme enceinte (New York) 13.7% de patientes asymptomatiques PCR + **dépistage ++ en maternité**

Les patients asymptomatiques et transmetteurs sont fréquents +++

Transmetteurs sans symptômes....**durée ?** Probablement < 8j *Wölfel R. Nature 2020*

## Modélisation

2,8 millions (1,8-4,7) soit

4,4% (2,8-7,2) de patients infectés dans la population

Le confinement et les mesures barrières a fait passer le

R de 2,90 à 0,67

3,6% des infectés ont été hospitalisés

0,7 % décédés

0,001% <20 ans      10,1% > 80 ans

# Virologie

- Virus isolé 1 à 2 jours avant les symptômes = Donc **transmissible ++**
- Charge virale naso-pharyngée semble identique chez les symptomatiques et asymptomatiques
- Pic de charge virale NP dans la semaine qui suit les symptômes *He Xi. nature medecine 2020*
- Corrélation entre pic de charge virale et Age ( oropharyngé) *Kai-wang K.Lancet Inf dis 2020*
- Persiste NP 7 à 12 jours dans les formes modérées, 2 semaines dans les cas graves
- L'isolement du virus est corrélé au niveau d'ARN jusqu'à 8<sup>ème</sup> jours, après NON *Wölfel R. Nature 2020*
- Dans 1 étude allemande - virus **non détecté dans le nasopharynx au delà de 8 jours malgré des PCR très positive**  
- présent jusqu'à J21 dans les crachats *Wölfel R. Nature 2020*
- Le virus peut être retrouvé **dans les fèces à 1 mois MESURES d'HYGIENE +++ après la sortie** *Lancet Gastrol Hepato 2020*
- Les anticorps sont détectés alors même que les PCR sont positives. Diagnostic rétrospectif ? **Limite sensibilité du test**
- **PCR sensibilité:**

Naso pharynx	67%	LBA	93%	Expectoration	72%	Brosse	46%
Oro pharynx	32%	Fèces	29%	Sang	1%	Urines	0%

sac conjonctival: virus retrouvé rare. contagiosité ? ATTENTION aux ophtalmologues

**Transmission pré symptomatique 44%. recherche et ISOLEMENT DES CONTACTS +++** *He Xi. nature medecine*

**Dépistage massif des personnels hospitaliers** *Black J.M.R Lancet on line*

**Après 14 jours on peut considérer les patients comme non transmetteurs  
(hors cas graves 21-28 j notamment au niveau des crachats)**

- Maximum du portage viral la 1ere semaine des symptômes
- **La détectabilité de l'ARN passe de** 66,7 % (58/87) avant le 7e jour à  
45,5 % (25/55) après le 15e, 16e et 19e jours

## **PCR ne veut pas dire contagiosité ou virus vivant**

- Portage viral Médian/Max plus prolongé dans Crachats (19j/37) et Selles (18j/26) que NP (12j/38) ++
- Portage viral dépasse 14j en particulier **crachats et selles et pts sévères**  
*Si prélèvements NP négatifs et forte suspicion clinique, penser aux Crachats et Selles  
(s'assurer que plvt NP se fait bien en profondeur en tournant l'écouvillon pour récupérer des cellules)+++++*
- Portage viral plus prolongé chez pts sévères (23j vs 20j) jusqu'à 38 j
- Urine et sang rarement + (<20% des pts) et de façon ponctuelle
- La combinaison( ARN + anticorps) améliore la sensibilité du diagnostic même dans la phase précoce d'1 semaine.

# TESTS SEROLOGIQUES

**Immunité populationnelle: 60 à 70% pour une protection sans vaccin. On est loin du compte....**

**En France: 5,7 % 12% en IDF et grand Est**

**32% dans l'Oise quand syndrome compatible**

-La séroconversion **n'est pas accompagnée de l'élimination abrupte du virus**, mais d'un déclin régulier de la charge virale.

-La réponse en anticorps ne suffit donc pas à elle seule à éliminer le virus.

-Les tests sérologiques ne permettent pas de **statuer si la personne est contagieuse ou pas**

- **le titre d'anticorps neutralisants** nécessaire pour assurer une protection ainsi que la **durée de production** d'anticorps neutralisants sont **encore inconnus**.

- le temps médian de **séroconversion**: 40% < J7

J 11 Ac totaux

J 12 IgM

J 14 IgG

**Chez les symptomatiques:**

-Les Ac apparaissent dès 5-6 jours avec activité neutralisante entre 7 à 14 j

-Niveau plus élevé chez les plus de 40 ans

-Taux plus fort taux d'AC sont observés chez patients sévères (portage viral + prolongé)

**Chez les pauci symptomatiques et asymptomatiques**

- la réponse est plus faible, lente? durée ? Protectrice ?

- Pour les patients avec des symptômes légers, le pic d'anticorps semble décalé

la détection d'IgM et/ou d'IgG est **optimale** chez tous les patients à **partir de J15 (99% à J28 ++)**

**Augmentent entre J13 et J28**

**Meilleur moment : APRES J28**

les tests sérologiques **ne sont donc pas recommandés** dans le cadre du **diagnostic précoce** de l'infection COVID-19 lors des **deux premières semaines** suivant l'apparition des symptômes

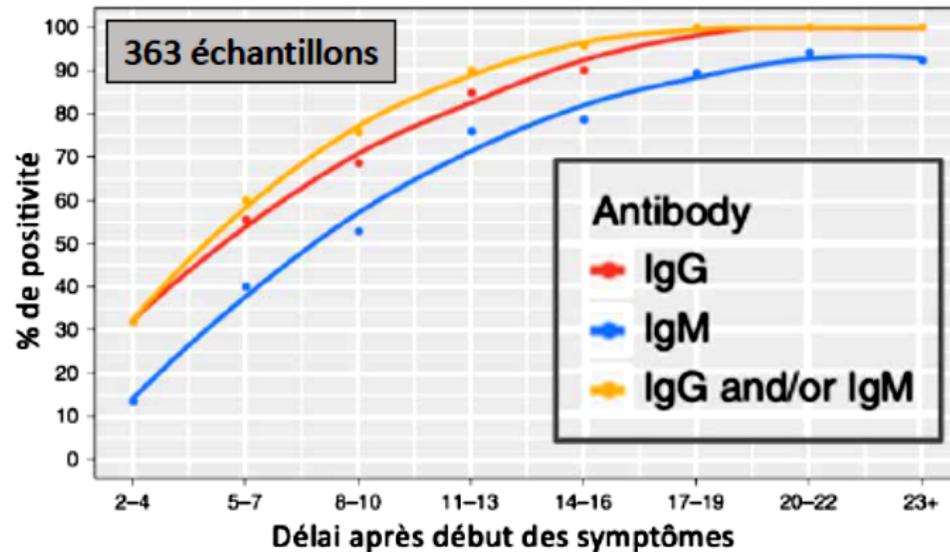
## SARS-CoV-2 et sérologie

Quan-Xin Long et al, Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 ; <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

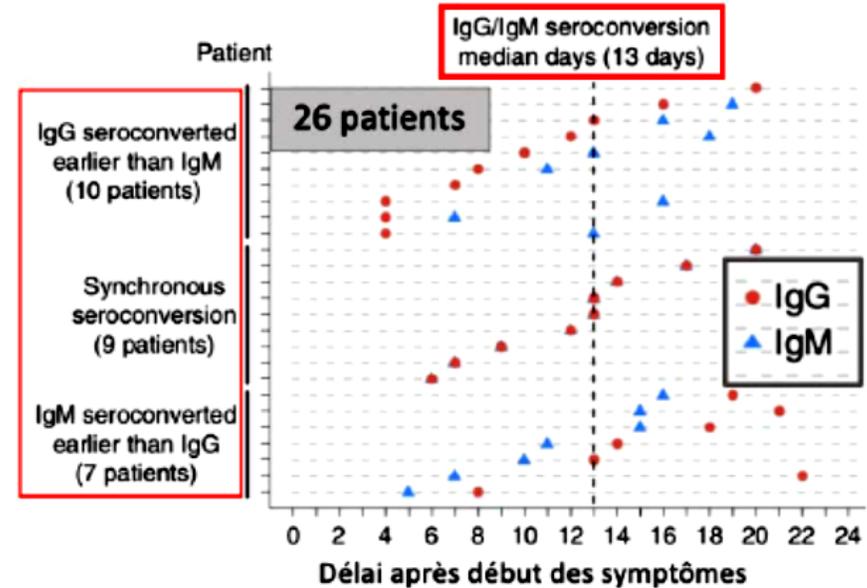
### Étude de cohorte chinoise multicentrique

- 285 patients avec RT-PCR + avec 39 formes graves ou critiques (dont 70 avec plusieurs prélèvements)
- Suivi sérologique de 63 patients après leur sortie (dont 26 avec une sérologie négative initialement)
- 52 cas suspects cliniques et/ou scannographiques avec 2 RT-PCR négatives
- Surveillance par RT-PCR et sérologie de 164 cas contact (échantillon collecté environ 30 jours après contact)

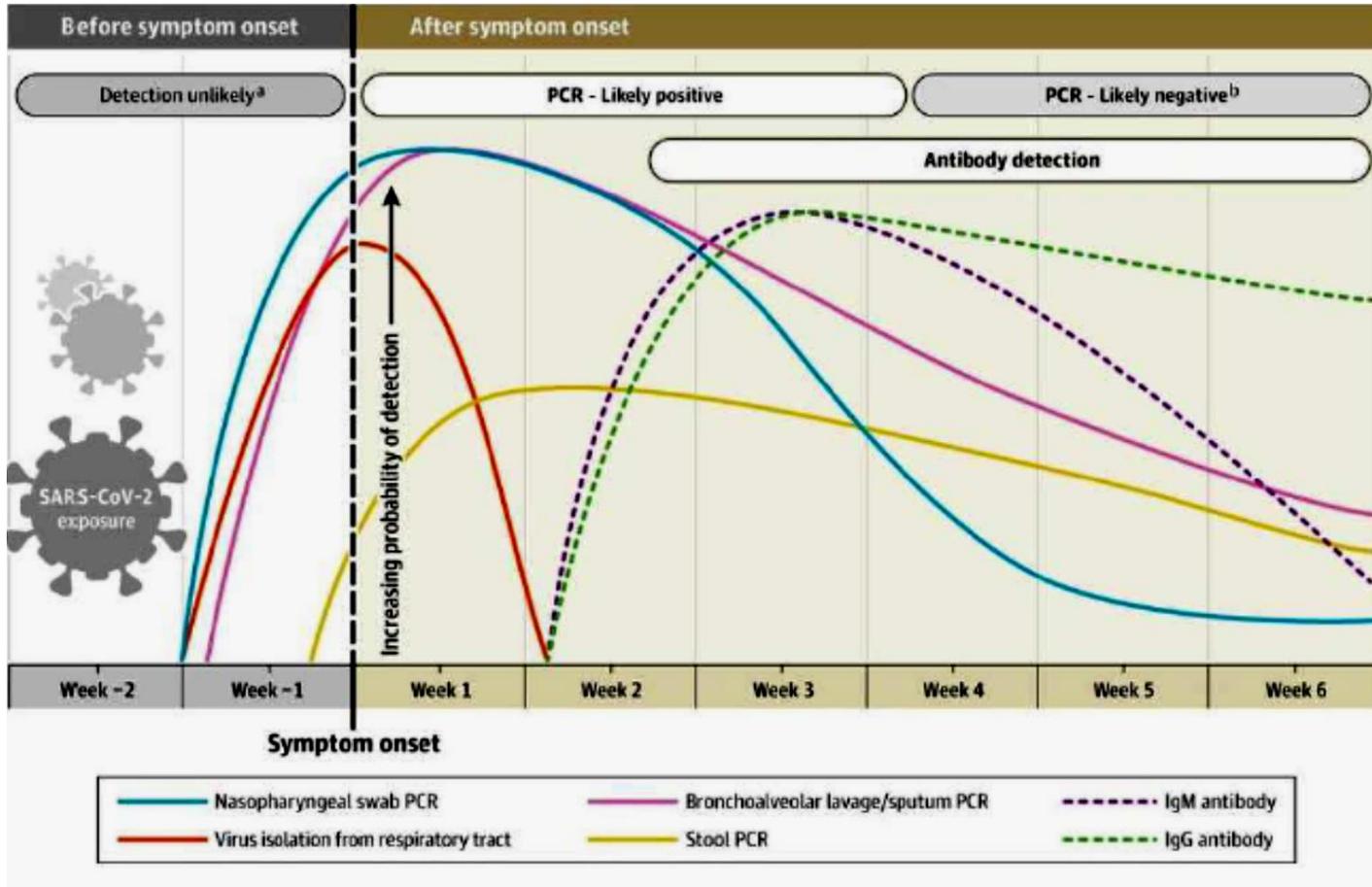
Ig G positives chez 100% des patients à J17-19  
Ig M positives chez 94% des patients à J20-22  
Petite décroissance des IgM après 3 semaines



3 profils de séroconversion (patients initialement séronégatifs au moment des symptômes)



# Cinétiques des TESTS



## PCR

- Chez les patients symptomatiques, l'ARN viral devient détectable dès le premier jour des symptômes et atteint un pic dans la première semaine suivant l'apparition des symptômes.
- La positivité de la PCR commence à diminuer à la troisième semaine et devient ensuite indétectable souvent de manière retardée chez les patients qui ont été les plus gravement malades
- Une PCR "positive" reflète uniquement la détection de l'ARN viral et n'indique pas nécessairement la présence d'un virus viable

## Anticorps

- La séroconversion des IgM et des IgG se produit chez tous les patients entre la troisième et la quatrième semaine de l'apparition de la maladie clinique
- À la troisième semaine après le début des symptômes
  - o Les IgM commencent à décliner puis disparaissent pour être souvent indétectable à la septième semaine
  - o Les IgG déclinent elles aussi mais persistent à un seuil détectable au-delà de sept semaines

# TESTS SEROLOGIQUES

**Tableau 2. Simulation des valeurs de la VPP en fonction de différentes hypothèses de prévalence (sensibilité fixée à 90 % et Spécificité fixée à 98 % ou 99 %).**

Hypothèse de Prévalence	VPP (Sp 98%)	VPN (Sp 98%)	VPP (Sp 99%)	VPN (Sp 99%)	Exemple de population
69%	99%	81%	99,5%	81,6%	Chez patients graves hospitalisés (d'après Grzelak et al.)
50%	97,8%	91%	98,9%	90,8%	
32%	95%	95%	97,7%	95,5%	Chez patients avec diagnostic syndromiques en ville, en Ile de France (d'après : Grzelak et al.)
18%	90,8%	98%	95,2%	97,8%	Chez les soignants (d'après Keeley et al.)
15%	88,8%	98%	94,1%	98,2%	Personnes contacts (d'après Gudbjartsson et al.)
10%	83,0%	99%	90,9%	98,9%	
5%	70%	99,5%	83%	99,5%	Prévalence en France selon le Conseil Scientifique (avis n°6 du 20 avril 2020)
3%	58%	99,7%	73,5%	99,7%	Donneurs de sang (Grzelak)
1%	31%	99,9%	48%	99,9%	Prévalence chez les sujets asymptomatiques dans une région avec prévalence de 5 % car 20 % des cas COVID-19 sont asymptomatiques
0,25%	10%	99,9%	18,4%	99,9%	

**Tableau 2. Indications des tests sérologiques ELISA détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2.**

Présentation clinique	Population cible	Finalité du test	Séquences des tests et temporalité de réalisation détaillée du jour de l'apparition de symptômes (JAS) si symptomatique	Isotype Ig à rechercher
Patients symptomatiques avec signes de gravités	Patients hospitalisés	Diagnostic initial	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative, recours à la sérologie à partir de JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Patients symptomatiques sans signe de gravité	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement	Diagnostic initial	Si tableau clinique évocateur et RT-PCR négative entre JAS 1 et 6, recours à la sérologie à partir de JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement avec diagnostic syndromique	Diagnostic étiologique à distance	Si patient uniquement diagnostiqué cliniquement (depuis l'entrée en vigueur de la phase 2 en semaine 10 2020), sérologie possible pour confirmation à distance de l'infection COVID-19.	Recherche d'IgG, d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Personnels asymptomatiques	Professionnels soignants	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandation en vigueur.  Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.
	Personnels d'hébergements collectifs,	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur.  Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.

# NON INDICATIONS DES TESTS SEROLOGIQUES

- Diagnostic initial d'un patient symptomatique présentant ou non des signes de gravité pour lequel l'examen clinique et la RT-PCR ont été réalisés lors de la première semaine après apparition des symptômes et sont concordants
- Test des personnes-contacts d'un patient confirmé ou suspecté
- Suivi de l'infection COVID-19
- Sortie hospitalière
- Test de dépistage systématique chez les résidents d'hébergements collectifs non symptomatiques, notamment sociaux et médicosociaux.  
En cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription **médicale peut être envisagé**
- Test de dépistage chez les patients à risque de forme grave de COVID-19
- Tests de dépistage chez les groupes socio-professionnels confinés ou non confinés
- Tests de dépistage chez les patients en vue d'une hospitalisation. Il est rappelé qu'en cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription médicale peut être envisagé

# Quelle immunité, Quelle est la durée de l'Immunité ?

## 2 Cohortes de patients guéris du SARS-Cov en 2003

n= 56	C1- IgG spécifiques et Ac neutralisants	88,2% à 2 ans 74,2% à 3 ans
N= 176	C2- IgG spécifiques et Ac neutralisants	94% à 1 an 89% à 2 ans 50% à 3 ans

Juanjuan Zhao. CID  
Joynt GM.Lancet Inf Dis

De plus les Ac neutralisants SRAS bloqueraient pour certains l'entrée du Sars-Cov 2 dans les cellules in vitro ?

*Immunité croisée SARS-Cov 2 conférée par vaccin contre SRAS ??*

Immunité croisée **non retrouvée** pour de nombreux anticorps neutralisants

Lin Q J Microbiol Infection  
Jiang S Trends Immunol

La **gravité clinique** semble associée aux taux d'anticorps

Question: **des « anticorps facilitants »** sont ils générés au début de l'infection ???

Wrapp.D. Science

**BONNES NOUVELLES**

**Activité neutralisante et réponse cellulaire efficace** retrouvée chez les convalescents++ +

Ling. Immunity

**Séroconversion et activité neutralisante** des anticorps produits dans les formes modérées

Fafy-Kremer S. Pré Print Institut pasteur

**99%**  
79% entre 13 et 20j  
92% entre 21 et 27j  
98% entre 28 et 41 j

durée ? Le temps nous le dira

## Femmes enceintes et nouveau nés

- **\*Pas de sur risque durant la grossesse de développer une forme sévère (3 ème trimestre comme les autres infections virales)**
- **\*pas de transmission materno-foetale démontrée**
- **pas de passage dans le lait maternelle**
- **\*\* Lors de l'accouchement port du masque si premier symptômes inférieurs à 28 j**
- **La femme **ne doit pas être** séparée du nouveau né (mesures barrières ++++ masque /hygiène)**
- **elle peut allaiter ou tirer son lait**
- **Très peu de forme grave chez les enfants même nouveaux nés**
- **Le refus de manger peut être un signe chez le nouveau né**
- **Pas de transmission sexuelle**

.... **Les données publiées vont toutes dans le même sens** en Mai 2020

\* **Un cas possible basé sur le dosage des anticorps IgM chez le NNé PCR négatif .....** *Dong L. JAMA 26.03 lettre*

\*\* **par mesure de précaution** car même si guérison clinique et PCR négative du virus peut potentiellement être expectoré si **crachat** au décours **des efforts** de poussée

# Clinique



# Clinique

- Durée d'incubation: **médiane 5 à 6 jours**      **Transmission : R = 2,40 à 3,3(Fr)**  
**Confinement R < 1**  
**0,5 en France (Fr)**  
**extrême 1 à 14 jours**      **taux d'attaque: 20 à 30%**  
**Taux d'attaque dans le même foyer plus élevé et fonction de l'âge**      *Wang Z. J of Infect*  
**23% moins de 5 ans**      *Rosenberg Eli. S. CID*  
**68% > 65 ans**
- Les enfants < 10 ans et femmes sont moins touchés      *Gudbjartsson.F. NEJM*  
*Rosenberg Eli. S. CID*
- Quelques cas sévères décrits chez enfants < 1 an mais aucun décès      *Zimmermann P. Ped Infect Dis J*
- Transmission de l'adulte à l'enfant qui est moins ou peu transmetteur      *Danis K. Clin Infect Dis*
- **Délai médian** entre symptômes et dyspnée      8 jours
- **Délai médian** entre symptômes et réanimation      10,5j

- Symptômes

## ATTEINTE PULMONAIRE +++

- Fièvre 88%
- Toux sèche 68%
- Dyspnée 19%

Atteintes des Voies aériennes supérieures fréquentes

### *Moins fréquent:*

- myalgies, pharyngite, céphalées, arthralgies 15%
- Troubles digestifs, hépatite 15 % à 33%
- Atteinte cardiaque (myocardite, EP, Thrombose) ± 20%? % Asymptomatique ?
- Atteinte cutanée (engelure, Sd MPB , vascularite) % ? Plus tardive
- Atteinte neurologique (méningite, encéphalite, GB) 30% ? *Mao J. JAMA Neurol*

- **Anosmie, agueusie(A,a)** sont quasi pathognomoniques dans le contexte épidémique (90%)  
*précède les symptômes (S) dans 12 à 20% des cas. Régresse dans la semaine qui suit arrêt des S dans 70% des cas*

**Temps de guérison : 2 semaines forme peu sévère et 3 à 6 semaines cas graves**

Asthénie persistante prolongée++ pb pour reprise de travail et places en SSR

# Clinique

- **Asymptomatiques?** Probablement très nombreux, beaucoup plus qu'on ne le pense 20% ?
- **80% symptomatiques sans complications**      Stade 1 = diffusion virale      traitement ?
- **15% sévères**      Stade 2 = > J7 réaction inflammatoire      corticoïdes, arbitol, remdesivir, HC, azythromycine ....
- **5% réanimation**      Stade 3 = Hyper inflammation      anti IL6, plasma convalescent, .....

- Patients à surveiller sur 14 jours
- La dyspnée entraîne l'hospitalisation car l'évolution vers une forme grave peut être rapide
- L'aggravation survient majoritairement entre 5 et 9 jours

**La première phase est virologique**      multiplication /diffusion

**La deuxième phase est immunologique**      orage cytokinique

# Facteurs de risque de développer une forme sévère

- Age > 70 ans
- Insuf. respiratoire chronique sous O2, asthme sévère, mucoviscidose, BPCO
- Insuf. rénale chronique
- Insuf. cardiaque NYHA 3 ou 4
- Cirrhose  $\geq$  B
- ATCD cardiovasculaire: HTA, AVC, Coronaropathie, Chirurgie cardiaque
- DID ou compliqué
- Immunodépression
- Obésité IMC > 40
- La grossesse a été ajoutée par précaution
- Le 3ème trimestre pour les risques d'accouchement et de prise en charge en Maternité (et de pneumonies sévères comme dans toutes infections virales (grippe, varicelle))
- Charge virale très élevée x 60 dans les formes graves /non graves . Liu Y. Lancet Infect Dis.

# Et le tabac dans tout cela ? FDR ou protecteur ?

Ne jamais fumer et pour les fumeurs l'arrêt du TABAC est une bonne chose pour la santé

facteur de risque de **forme grave**

- Augmente l'expression ACE2 dans les cellules pulmonaires

*Mandreep R. NEJM*

*Constantine I. Tob. Induc. Dis.*

*Leung J.M Eur Resp J*

*Mehra M. NEJM*

les fumeurs **sont moins représentés** chez les patients COVID

*Miyara M. Qeios avril*

**FDR de formes graves quand il est *arrêté* au décours de la maladie par SARS cov2!!!!**

## **HYPOTHESES :**

- le **recepteur nicotinique de l'acétylcholine** joue un rôle central dans l'infection par la SARS cov2
- **La nicotine module** l'expression de ACE2 qui module le récepteur nicotinique de l'acétyl Choline qui est augmenté chez les fumeurs
- SARS cov2 **altère** le contrôle du récepteur nicotinique par l'acétyl choline
- **L'acetyl choline** exerce un effet **régulateur de l'inflammation** par son action sur le récepteur nicotinique macrophagique  
Son dérèglement entraîne une **hyper activation macrophagique** avec sécrétion d'interleukines
- Expliquerait les atteintes neurologiques par propagation à partir de la muqueuse olfactive vers le TC et les centres respiratoires

*Changeux JP. Comptes Rendus Biologie de l'Académie des sciences 22.04.2020*

**HYPOTHESE A CONFIRMER ou A INFIRMER par des essais**

**Rappel: NICOTINE ne veut pas dire TABAC**

## Les atteintes digestives sont plus fréquentes 11 à 16%

Sur 1141 pts PCR+, 183 (16%) ont présenté des symptômes initiaux G-I isolés.  
Les + fqts : perte d'appétit puis nausées et vomissements (2/3). Diarrhée (37%), douleurs abdo (25%)  
Bio : leucopénie et lymphopénie, CRP >18, ASAT/ALAT (65± 12).

Scanner pulmonaire : images (96%)

**Inutile de se lancer dans des explorations digestives ++**

*Luu.S.Clin gastroenterol Hepatol*

Etude rétrospective sur 651 pts PCR+ (médiane 46 ans): 74 pts (11%) avec symptômes G -I (nausées, vomissements, diarrhée) dont 10% avec une maladie hépatique préexistante

Présence de signes G-I plus fréquemment associée à formes sévères/critiques (22%), fièvre >38°5, fatigue, dyspnée, céphalée.

**Ne pas méconnaître ces présentations**

*Jin X. Gut.*

**Le virus peut être retrouvé dans les fèces à 1 mois → MESURES d'HYGIENE +++ après la sortie**

*Lancet Gastrol Hepato 2020*

## L'atteinte hépatique est fréquente

L'analyse de la littérature retrouve:

- cytolysse modérée initiale assez fréquente, idem infections virales
- Formes sévères parfois associées avec CPK, LDH, myoglobine pouvant faire évoquer **myosite**
- dans formes sévères la dysfonction hépatique est secondaire à la **dysrégulation immunitaire** liée au virus

**ne pas se laisser distraire du vrai pb = contrôle du virus et dysfonction immunitaire**

*N. Bangash .Lancet Gastroenterol Hepatol 2020.*

ACE 2 est présent sur les cholangiocytes et hépatocytes

*Boettler. J Hepatol 2020*

## Les atteintes cardiaques doivent être recherchées systématiquement

**Myocardite, IDM, thrombose, péricardite etc..**

2 séries importantes en Chine sur respectivement 416 et 187 patients qui montrent que **20 et 28%** des patients ont une **troponine élevée à l'entrée**.

Ces patients ont une mortalité beaucoup plus élevée que ceux avec troponine normale (jusqu' à 60%).

Ils sont plus âgés, ont beaucoup plus des comorbidités cardiovasculaires ou un diabète et ont un profil inflammatoire très marqué. Ces données sont à rapporter au corpus de publications sur la relation entre inflammation et ischémie myocardique au cours du sepsis (par exemple après pneumonie à pneumocoques).

→ **utilité de la troponine, BNP à l'entrée**

*Shi S et Guo T JAMA cardiol*

Si l'**HTA** apparaît dans plusieurs séries comme un FDR de gravité ou de décès, il reste à savoir si cette association est liée à l'HTA ou une autre comorbidité associée, ou au type de TT anti HTA.

Comme les ACE2 sont un corécepteur de l'entrée du SARS-CoV, la responsabilité des IEC et ARNI a été évoquée.

Aucun élément à ce stade ne permet d'étayer cette hypothèse et les sociétés savantes aux USA ont fortement recommandé que les patients n'arrêtent pas leur TT.

*Patel.B JAMA*

**17% d'arythmies cardiaques**

**44%** des patients qui sont en réanimation

les effets des protéines de l'inflammation (notamment IL-6). Elles **allongent le QT** par un effet direct sur les canaux potassiques et calciques, mais aussi par le biais de l'activation du système sympathique et par une modification du métabolisme (inhibition du CYP3A4) des médicaments allongeant le QT

*Lazzerini PA. circulation*

## Myocardite ou « *Kawasaki like* » : Alerte enfants

Depuis quelques semaines en France et en Europe (Angleterre)... apparaissant 8 semaines après le début de l'épidémie

### *alerte à suivre+++*

- une myocardite avec défaillance circulatoire.
- un tableau fébrile, inflammatoire,
- des douleurs abdominales avec quelques éléments cliniques de maladie de Kawasaki
  
- Ils sont atteints à **tous âges** y compris après 5 ans
- A la phase initiale quelques éléments en faveur d'un *syndrome d'activation macrophagique dans un contexte de production importante de cytokines pro-inflammatoires*
- Ils ne développent pas forcément de dilatation coronaire
- Une infection par le COVID est documentée chez un certain nombre d'entre eux (30 à 50%)
- L'évaluation hémodynamique +++ est fondamentale.

**Il est essentiel de faire la preuve** de l'infection par SARS-CoV2:

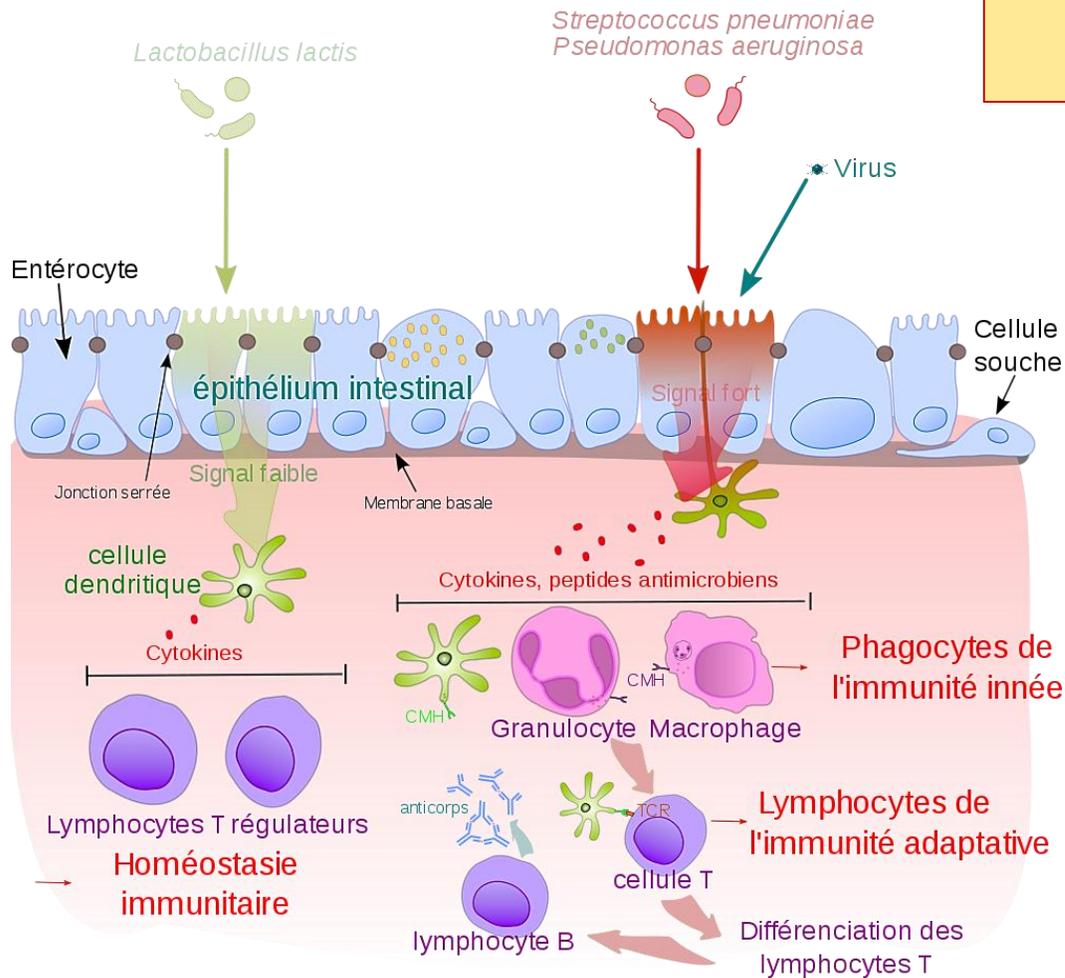
- par le test par RT-PCR sur écouvillon nasal ou sur aspiration trachéale si l'enfant est intubé
- par la recherche du virus dans les selles
- et si possible la réalisation d'une sérologie COVID
- la réalisation d'un scanner thoracique peut permettre de conforter l'hypothèse d'une infection COVID-19

Un traitement par **aspirine** et/ou **immunoglobulines intraveineuses** améliore l'état clinique.

**Lien de Causalité ?**

# Maladie de Kawasaki:

Tomisaku Kawasaki 1967



## Evolution immunologique

**Phase précoce:** activité du système immunitaire inné

**Phase tardive:** activité du système immunitaire adaptatif:  
lymphocytes T pro inflammatoires et régulateurs

## ETIOLOGIE INCONNUE

- Origine infectieuse probable jamais prouvée (nombreux virus... dont coronavirus saisonnier)
- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux

## Incidence:

250/100 000 au Japon

x50/France

39 à 63/100 000 en Chine

x10/France

5 / 100 000 en France 200 cas/an

80% des enfants ont moins de 5 ans

Garçon > fille

## Forme typique

**Fièvre évoluant depuis au moins 5 jours et 4 des 5 anomalies**

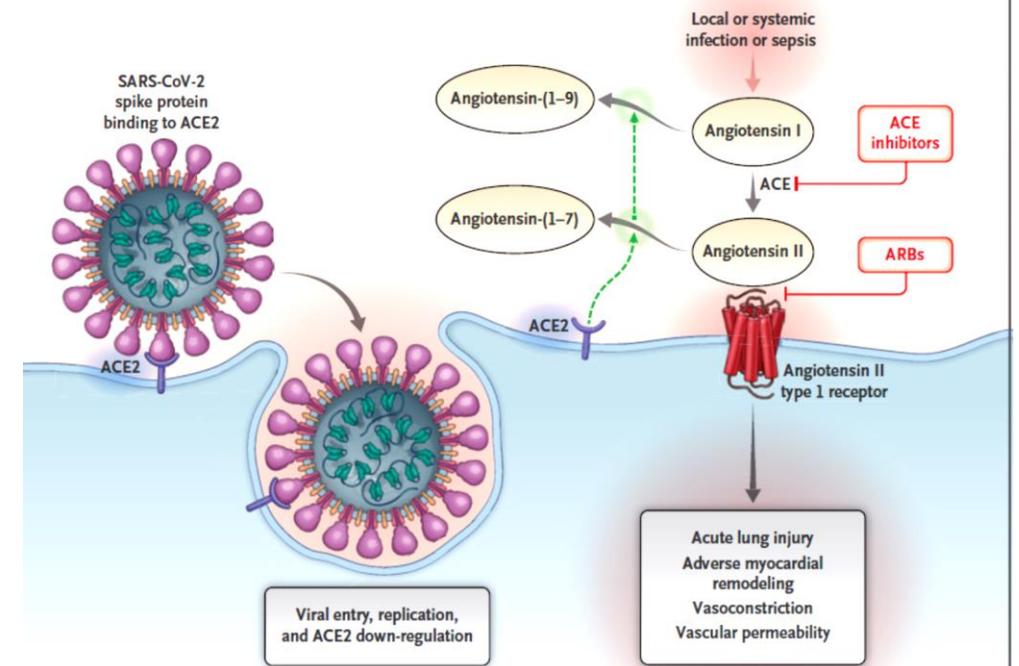
- Conjonctivite bulbaire bilatérale non purulente
- Atteinte de la cavité orale: – Lèvres sèches, érythémateuses et fissurées (chéilite) – Stomatite, pharyngite, langue rouge framboisée
- Atteinte des extrémités des membres: – érythème des paumes et ou des plantes – œdème induré des mains et/ou des pieds – desquamation des doigts et/ou des orteils
- Eruption du tronc de type variable
- Adénopathies cervicales unilatérales > 1,5 cm

**Traitement:** aspirine, immunoglobuline, corticoïde, ac monoclonaux

**Complications:** cardiaque, coronarienne

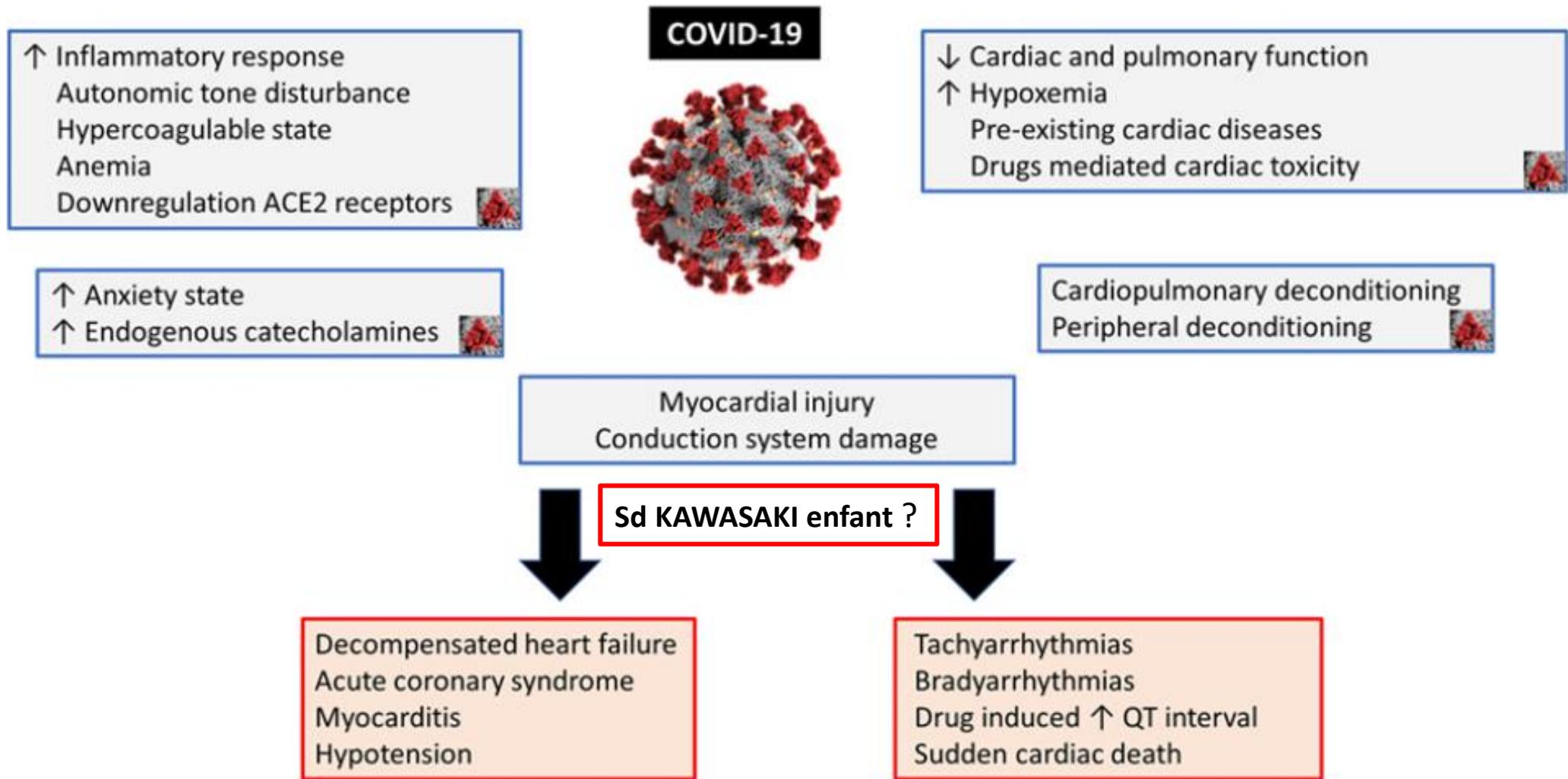
## Quid des IEC et ARAI ?

- Bien que l'âge soit le facteur prédictif majeur de DC, l'HTA pourrait être un FDR indépendant.
- L'ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) dégrade l'angiotensine 2 (et 1) en angiotensine agissant comme un inhibiteur du SRAA (système rénine angiotensine aldostérone) et il est un récepteur de l'entrée du SARS-CoV.
- L'influence des IEC et ARAI sur l'expression de l'ACE2 apparaît non uniforme
- IEC protecteur ? *Mandreep.R NEJM*



**A ce stade il est recommandé de**  
**ne pas arrêter** ces TTT chez les patients à risque ou suspects  
**de Covid-19.**

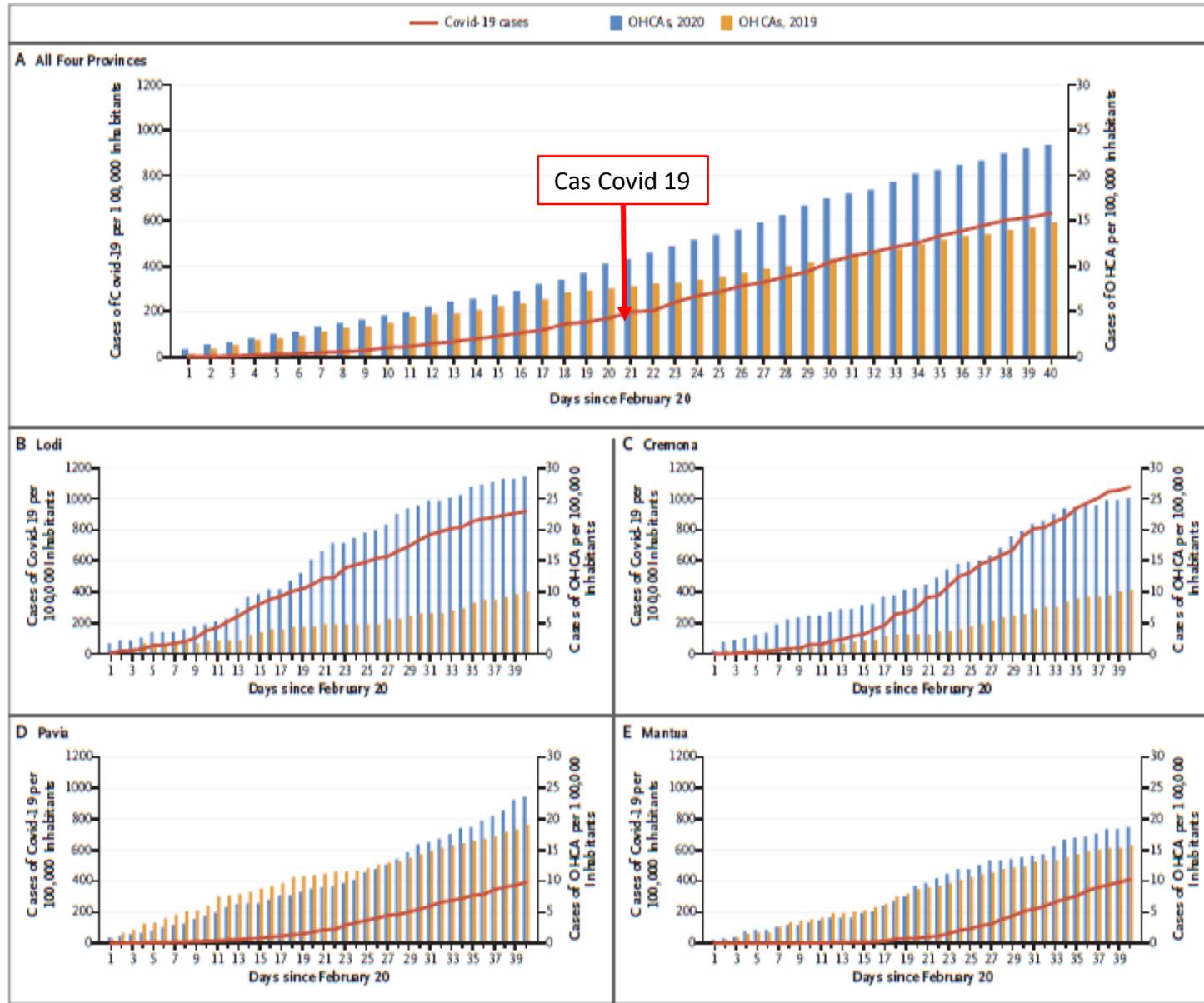
*Vaduganathan M . New England J Med  
Li J. JAMA Cardiology  
Kieutz R. Cardiovascular Research  
Mandreep R. NEJM  
Metha M. NEJM*



## L'atteinte cardiaque : les points clés

- **L'hypertension artérielle, les antécédents de maladie cardiovasculaire sont des comorbidités fréquentes** ; leur fréquence est encore plus importante dans les cas nécessitant une intubation et chez les patients décédés
- **Une atteinte myocardique est fréquente** avec augmentation de la troponine et modifications ECG. Elle se complique d'insuffisance cardiaque, de choc cardiogénique. L'ECMO est une alternative thérapeutique
- Une infection à COVID avec myocardite peut se révéler par un tableau associant **douleur thoracique, modifications ECG** conduisant à une coronarographie **normale**
- Les coronographies **blanches** sont fréquentes alors que l'ECG est pathologique *Stefanini G. Circulation*
- **Les embolies pulmonaires sont plus fréquentes** (facteur thrombogène, antiphospholipides ?)
- **Les traitements antiviraux en essai ou prescrits sans preuve peuvent avoir des effets secondaires cardiaques** : allongement du QT, de l'espace PR, interactions avec les statines conduisant à des myolyses, avec les antiagrégants plaquettaires avec risque d'hémorragie ou diminution de leur efficacité
- La prise en charge des urgences coronaires en salle de cathétérisme en période d'endémie nécessite un protocole clair pour protéger les opérateurs et le personnel paramédical
- Augmentation des **morts subites cardiaques hors hospitalisation**. *Rizzi U. NEJM*
- Augmentation de la fréquence des ruptures de plaques coronaires et les thromboses de stent ? Hypothèse non encore prouvée par des données épidémiologiques solides.

# Incidence cumulée d'arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital dans 4 provinces de Lombardie en période COVID



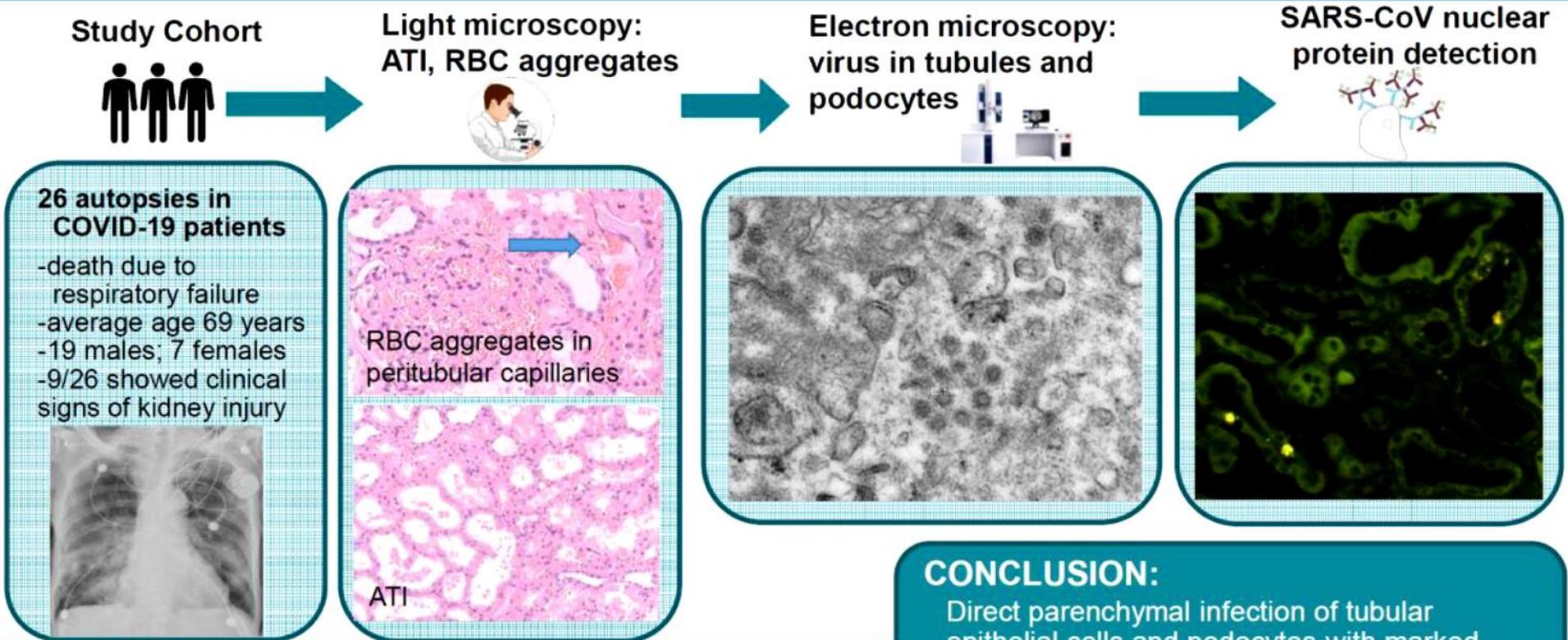
## Dégâts collatéraux.....

2020 vs 2019

Hors hôpital	+ 6,5%
Domicile	+ 7,3%
Sans témoin	+ 11,3%

COVID16 responsable de 77% de l'augmentation des cas

## Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China



**CONCLUSION:**  
Direct parenchymal infection of tubular epithelial cells and podocytes with marked acute tubular injury (ATI) and erythrocyte aggregation occurs in severe lethal COVID-19.

# Critères d'hospitalisation

- Polypnée (fréquence respiratoire  $> 24$  cycles/min au repos.
- Oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>)  $< 95\%$  en air ambiant.
- Pression artérielle  $< 100$  mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Altération brutale de l'état général ou de la vigilance chez le sujet âgé,

# Critères d'alerte en hospitalisation

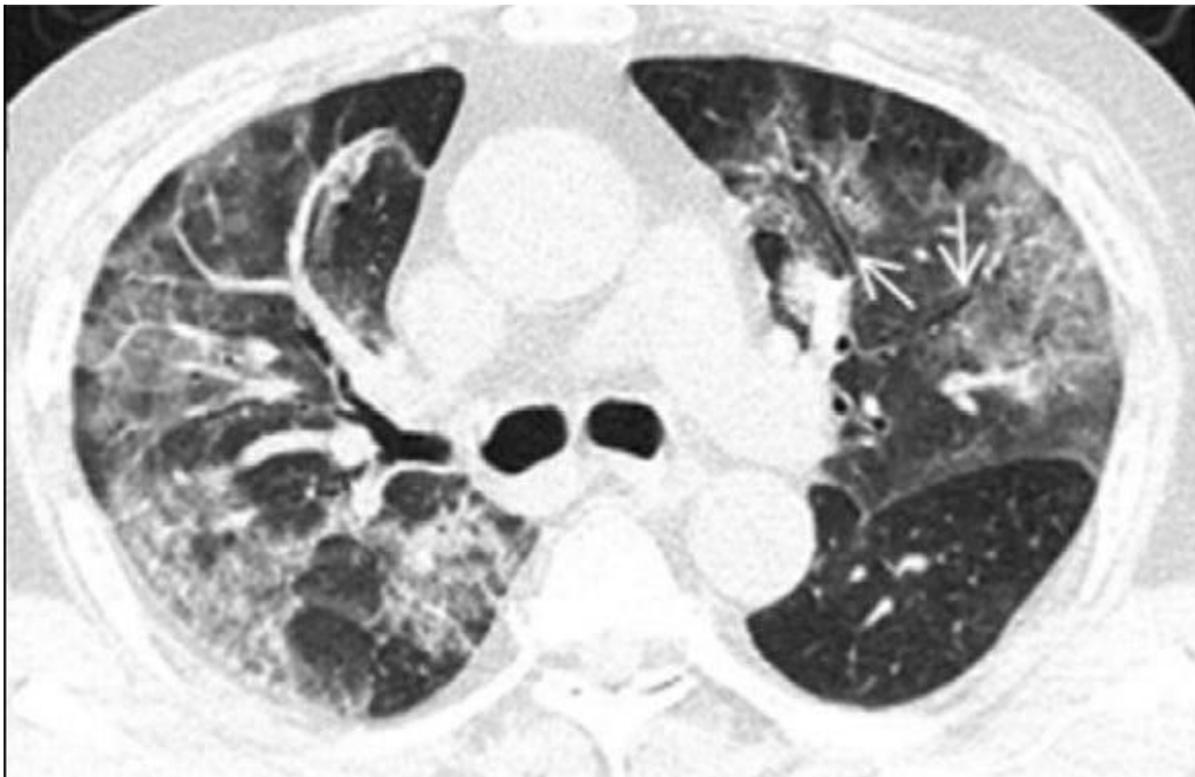
- Température > 40 °C.
- Fréquence respiratoire supérieur à 24 cycles/min.
- SpO2 < 90% en air ambiant ou oxygénorequérance > 3L/mn\*
- PaO2 < 70 mmHg sur gaz du sang artériel.
- PA systolique < 100 mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Lactates artériels > 2 mmol/L.
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique > 25%

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

# Critères d'appel en réanimation

- FR > 30/ mn ou bradypnée malgré O<sub>2</sub> > 6l/ mn
- PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg malgré O<sub>2</sub> > 6l/mn
- Trouble de la vigilance
- PA systolique < 90 mmHg malgré remplissage > 1l
- Trouble du rythme mal toléré
- Lactate > 2 mmol/l

# Imagerie



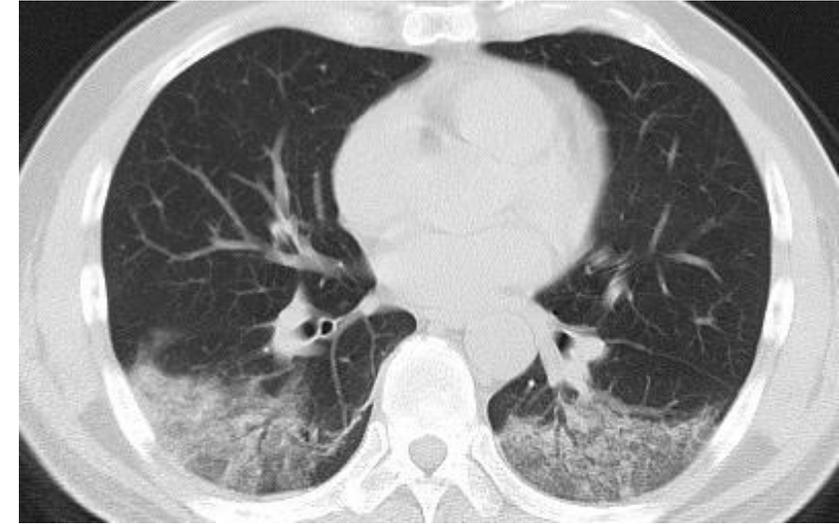
# Imagerie

**Pour le Dg de COVID19 seul le TDM sans injection doit être fait**

- Les images sont presque typiques dans le contexte (verre dépoli, crazy paving, épaissement septas...)
- IMAGES VASCULAIRES: épaissement et congestion vasculaire.
- **ATTENTION : ne pas passer à côté d'1 autre diagnostic: ex: pneumocystose**
- **Il permet de ne pas attendre la PCR et de transférer le malade d'emblée**
  
- Il peut être **anormal** chez les patients peu ou asymptomatique
- Il existe une **dissociation** imagerie et clinique
  
- Facteur prédictif en fonction du % d'atteinte  
**Atteinte > 25 % est un facteur de gravité Surveillance ++**
  
- Rq : pour les suspicions d'encéphalite hémorragique (rares) = **IRM**
- **Attention Risque d'EP ++ dans les formes sévères**  
**Et dans le suivi des patients si aggravation**

**Angioscanner**

**Dyspnée = Scanner thoracique sans injection**  
**Si forme sévère = Angioscanner**



## Indication du Scanner thoracique:

Diagnostic si PCR négative  
Pronostic % atteinte associé aux autres éléments Biologiques  
Suivi des patients post réanimation ou symptomatique initialement  
(O2 >3l, atteinte >50%)

## Indication à l'angioscanner

patients avec D Dimères très élevées  
Aggravation secondaire respiratoire même sous anticoagulant préventif  
Aggravation respiratoire après une période de guérison apparente (Suivi)

## Non Indication au scanner

Préopératoire  
patient avec forme modérée et asymptomatique dans le suivi

## 6 patients

- biopsies post mortem

-1 décès précoce: pneumonie lymphocytaire

-5 décès environ 20 jours après le début des signes:

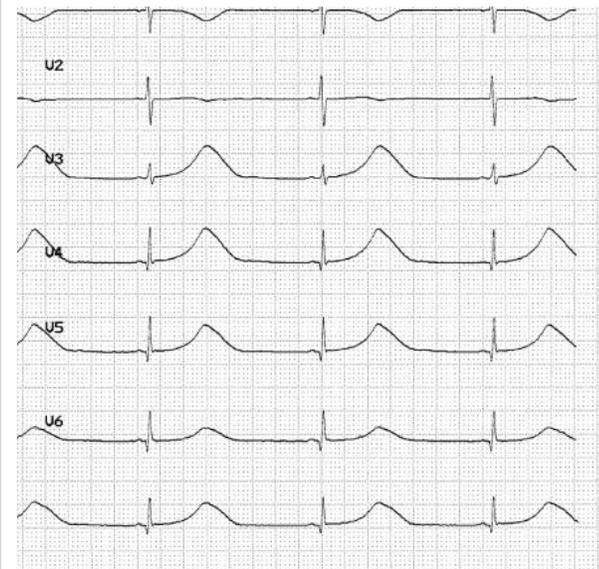
lésions relativement uniformes d' « ***acute fibrinous and organizing pneumonia*** » (***AFOP***) caractérisées par:

- un dépôt extensif intra alvéolaire et dans les bronchioles de fibrine( aspect déjà observé dans le SARS-CoV-1).

- une atteinte vasculaire importante avec vacuolisation cytoplasmique et détachement de cellules endothéliales dans les artères de petit et moyen calibre.

**Au total:** l'aspect n'est pas celui du dommage alvéolaire diffus classique du SDRA (*dépôts de membranes hyalines*).

# Bilan complémentaire (biologie et ECG)



# Bilan initial des patients hospitalisés pour COVID 19

- **ECG obligatoire**
    - car possibilité de myocardite, trouble coronarien et pré thérapeutique
    - à répéter à J2 si traitement par Hydroxychloroquine ou azithromycine
    - à la sortie du patient
  - **Scanner thoracique avec pourcentage d'atteinte** à refaire si aggravation +++ (ou recherche EP)
  - NFS plaquettes *Ratio PNN/lymphocytes* **Facteur pronostic négatif**
  - Iono sang , magnésémie
  - **Suivi kaliémie et magnésémie** surtout si traitement allongeant QT mis en place
  - Fibrinogène, CRP **F pronostics négatifs**
  - Ferritine **F pronostics négatif**
  - Bilan hépatique, LDH, glycémie
  - TP-TCA, Troponine, D Dimères **F pronostics négatifs**
  - Hémocultures **BIEN REMPLIES**
  - Ag légionnelle, pneumocoque
  - sérologie VIH, VHB, VHC
  - Gaz du sang si nécessité d'O2
- Myocardite, EP *Han H. J Med Virol.  
Leonard-laorant I.radiology*

Autres bilans habituels que le clinicien jugera utile pour élaborer un diagnostic autre

- **ECG obligatoire** - car possibilité de myocardite, trouble coronarien et pré thérapeutique
  - à répéter à J2 si traitement par Hydroxychloroquine ou azithromycine et à la sortie du patient
- **Scanner thoracique avec pourcentage d'atteinte** à refaire si aggravation (ou recherche EP)
- suivi journalier glycémie ou dextro si hydroxychloroquine (hypoglycémie)
- suivi kaliémie et magnésémie si traitement allongeant QT (en fonction des traitements et des comorbidités)
- Bilan hépatique si perturbé initialement (suivi du traitement)
- **A J 5**
  - NFS plaquettes
  - Iono sang
  - Fibrinogène, CRP
  - Ferritine
  - Bilan hépatique, LDH,
  - TP-TCA, Troponine, D Dimères
  - Hémocultures **BIEN REMPLIES** si nécessaires
- Gaz du sang si aggravation

+ autres bilans habituels que le clinicien jugera utile pour le suivi

# Traitements



Autres ????

Comment éviter l'orage cytokinique qui tue la majorité des patients ?

# Traitement initial systématique

- Oxygénothérapie avec besoin en O2 pour chaque patient
- 92% si IRC ; 95% si pas d'ATCD respiratoire
- **Anticoagulation préventive** car risque thrombotique majoré
  - Lovenox 0,6 ml/j
  - *Si patient en réanimation traitement à dose curative haute*  
(car risque sous anticoagulant *Wichmann. Ann Int Med*)  
*Paranjpe J Am Col cardiol*
- Les données publiées conduisent à **la poursuite** des traitements par ARA2 et IEC
- **Pas d'arrêt des immunosuppresseurs ni des corticoïdes** si le patient est traité antérieurement
- Antibiothérapie

*Monti S. Ann Rheum Dis*  
*Norsa L. Gastroenterology*  
*Neyrath . Gut*  
*Haberman R. NEJM*  
*Wichmann Ann Int Med*

# Traitement par HBPM à dose préventive

## chez tous les patients

(0,4 à 0,6 selon poids voire 0,6 d'emblée)

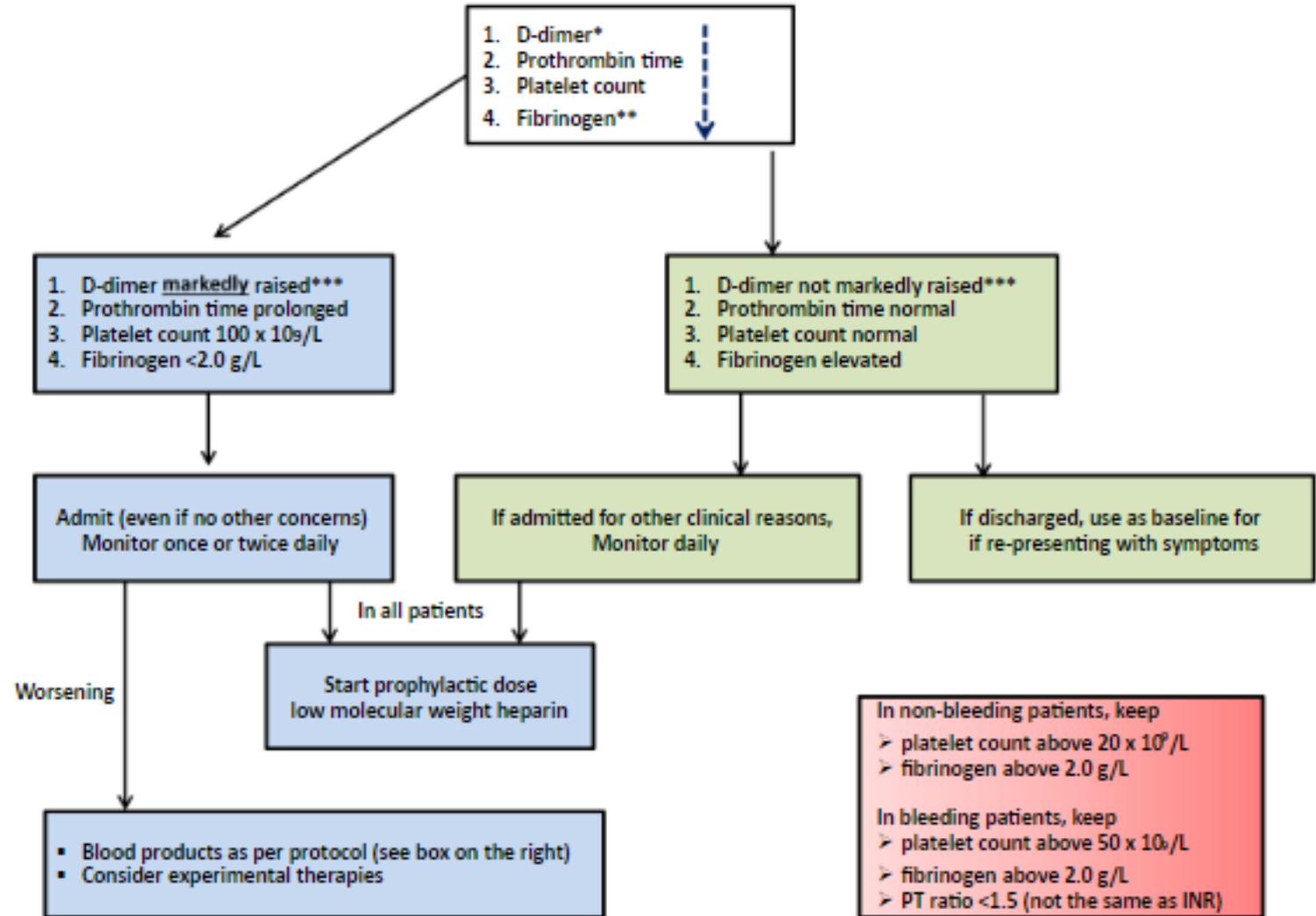
un taux à l'admission

- D-dimères élevés ( $\geq 500$  ng/mL)
- un TP et un TCA perturbés

apparaissent des **facteurs associé au décès.**

y compris pour les malades non critiques

et **nécessitent une hospitalisation**



## Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> (par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoXaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*				<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoXaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER				
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO	<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

# Syndrome de relargage cytokinique (orage cytokinique)

**Syndrome inflammatoire marqué**

+ Besoin > 3 l /mn pour obtenir une saturation > 94%

+ Evolution > 1 semaine à partir des premiers signes cliniques

+ Images scannographiques compatible

**Posologies  
différentes  
peuvent  
être  
discutées  
au cas par  
cas**

## **Protocole CHIPS**

**Prednisone 1 mg/kg pendant 6 jours puis stop avec surveillance clinique**

Ivermectine (200 µg/kg soit 1 cp(3 mg) / 15 kilos de poids) si voyage même ancien en zone tropicale

Clay L. Antiviral Research 2020

## **Protocole Bichat**

Dexaméthasone 20mg / j pendant 3 j puis 10 mg pendant 3 jours puis stop

Ou prednisone 120 mg/j pendant 3 j puis 60 mg/j pendant 3 j puis stop

Ivermectine (200 µg/kg)

Si disponible ou protocole :

**Anakinra** (anti-IL1) 100mg/j sous cutané pendant 5 j puis stop

**Si** besoin en O<sub>2</sub> > 94%

**Au-delà** de J 3 de corticoïdes

Autres protocoles en évaluation (**Sarilumab**, **Tocilizumab** = Ac anti récepteur IL-6, anti JAK, interféron, Remdesivir , plasma thérapie .....)

*Luciano Gattinoni* explique, à partir de l'expérience italienne les particularités du SDRA au cours de l'infection par le Covid-19 à savoir **une dissociation entre une compliance relativement conservée et une hypoxémie intense**, constatation quasiment unique en son genre au cours du SDRA.

Il existe une **hyper perfusion et hyperperméabilité majeure de zones non ventilés**.

Il existe une maladie vasculaire de poumon associée à des anomalies de type ARDS classique

Réaction inflammatoire très intense au niveau pulmonaire (innée et cellulaire)

Il existe plusieurs profils de patients graves avec des traitements à adapter

La **Pression Expiratoire Positive (PEP) élevée** s'accompagne souvent d'effets hémodynamiques délétères et le décubitus ventral (DV) a souvent un effet modeste.

**La conclusion est une PEP la plus basse possible et une ventilation « douce » et... patience**

## COVID19 et réanimation

	CAPA N=6	Non CAPA N=25	
Age (ans)	62,5 (43- 83)	67 (16- 79)	0,942
Homme (n, %)	6 (100)	20 (80)	0,553
Corticoïdes systémiques (n, %)	2 (33,3)	3 (12)	0,241
Mortalité (n, %)	4 (66,7)	8 (32)	0,174

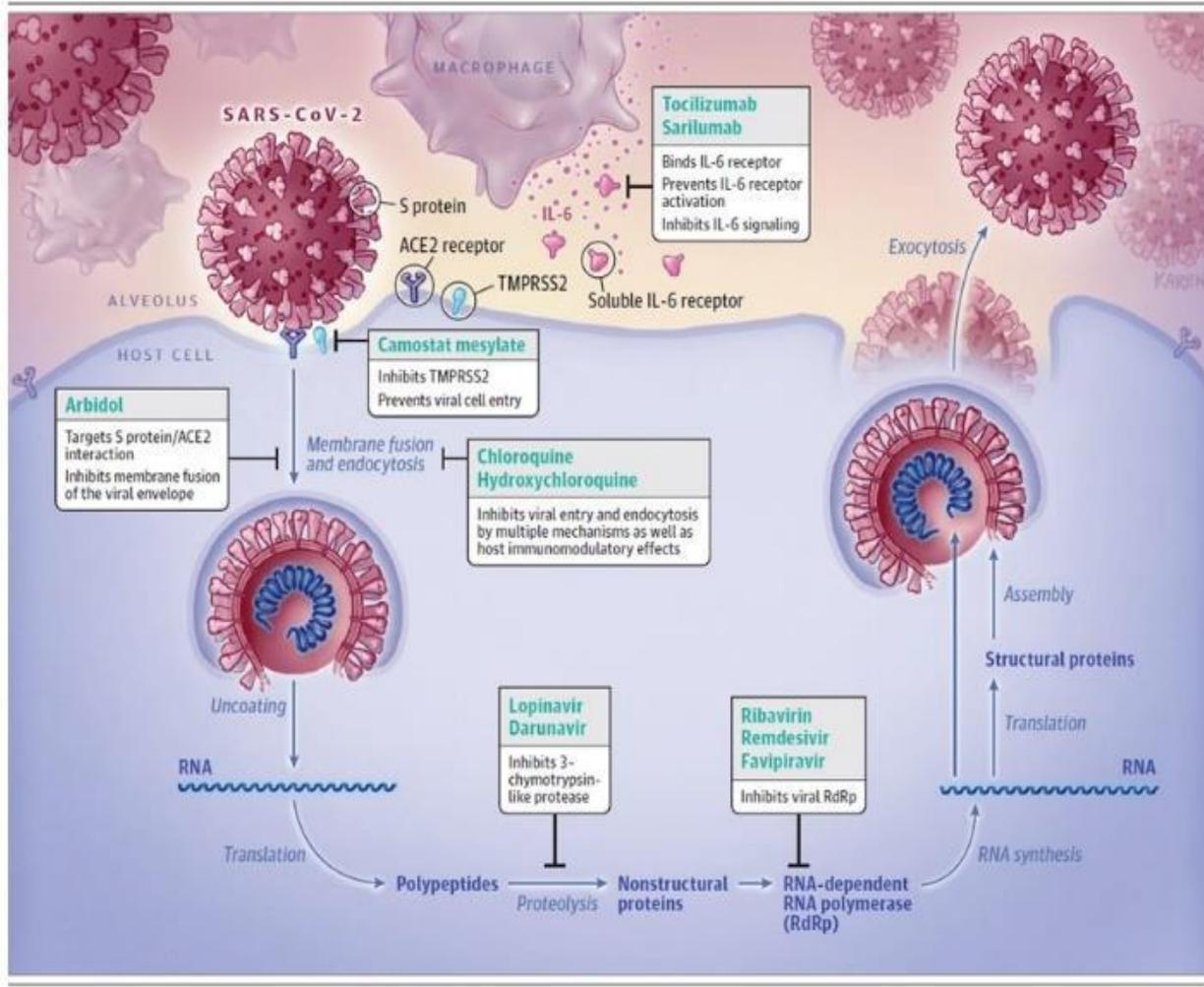
Incidence importante **d'aspergilloses pulmonaires**, retrouvée dans d'autres case series (Chine 30-35%, France 33%, Allemagne 26%)

Mortalité importante Comparabilité aux aspergilloses post grippe Case series / petites cohortes

**Recherche systématique si dégradation secondaire**

# Cibles thérapeutiques

Beaucoup de molécules actives in VITRO  
Beaucoup de case report  
Beaucoup d'essais en cours  
Peu d'études randomisées publiées++



Hydroxychloroquine ??? **CONTROVERSE**  
Anti IL6 ? Anti IL1 ? Anti JAK? Anti PD1?

Ivermectine ? *Galy L. Antiviral Res*

Azythromicine ? *Choudarhy R New Microbe*

Inhibiteur Cyclophiline *Softic L. AAC*

Associations ??

Trithérapie : lopi/riba/IFNB1b ? *Hung I. Lancet*

Chlorpromazine ? *De Wilde A.H Dyall J. AAC 2014*

Nicotine ?

Plasma thérapie de convalescent ?

Ac couplé ACE2 ? *Lei.C.nature comm*

Vaccins en phase 2 ?

Protection BCG ? Plutôt NON *Hamiel JAMA*

## COVID-19 shot protects monkeys

1<sup>er</sup> résultats du vaccin Sinovac Biotech (Chine) à base de virus inactivé

Deux doses différentes ont été administrées à 8 singes rhésus macaques qui ont été inoculés 15j plus tard.

Ils ont été protégés par les deux doses mais la forte dose évite un « blip » viral.

Les 4 singes contrôles étaient infectés.

Les anticorps neutralisants étaient capables de neutraliser les souches de SARs-CoV2 circulantes dans les différents pays.

Les études de Phase 1 sont en cours.

D'après l'OMS **6 vaccins** sont actuellement en cours d'essai chez l'homme et **82** sont en développement

# Sortie



**Critères de sortie des patients NON IMMUNODEPRIMES  
qui continueront le confinement avec des règles strictes au domicile  
qui doivent être expliquées et comprises par tous**

Les symptômes en dehors de la **toux** qui peut persister 6 semaines sont résolutifs sous 8 jours  
La toux n'entre pas dans les critères de sortie

À partir du 8<sup>ème</sup> jour à partir du **DEBUT des symptômes** ( et non de l'hospitalisation) si :

Disparition de la fièvre définie par **< 37.8°C** mesurée 2 fois dans la journée **SANS paracétamol**  
**ET**

Disparition de la dyspnée depuis 48h définie comme **FR < 22/mn au repos**

Sortie possible avec O2 : 1 à 2l/j à domicile: suivi MT / société O2/ Covidom

- ✓ **CONFINEMENT à la maison 14 jours à partir du début des symptômes**
- ✓ **Eviter les contacts avec les personnes à risque dans les 7 jours qui suivent l'arrêt du confinement**
- ✓ **Rappel des patients par COVIDOM ou téléphone**

**Critères de sortie des patients IMMUNODEPRIMES**  
qui continueront le confinement avec des règles strictes au domicile  
qui doivent être expliquées et comprises par tous

Les symptômes en dehors de la **toux** qui peut persister 6 semaines sont résolutifs sous 8 jours  
La toux n'entre pas dans les critères de sortie

À partir du **10<sup>ème</sup> jour** à partir du **DEBUT des symptômes** ( et non de l'hospitalisation) si :

Disparition de la fièvre définie par **< 37.8°C** mesurée 2 fois dans la journée **SANS paracétamol**  
**ET**

Disparition de la dyspnée depuis 48h définie comme **FR < 22/mn au repos**

Sortie possible avec O2 : 1 à 2l/j à domicile: suivi MT / société O2/ Covidom

- ✓ **CONFINEMENT à la maison 14 jours à partir du début des symptômes**
- ✓ **Eviter les contacts avec les personnes à risque dans les 14 jours qui suivent l'arrêt du confinement**
- ✓ **Rappel des patients par COVIDOM ou téléphone**

## Bien préparer la sortie au domicile:

- document de confinement ; recommandations,
- AT jusqu'à SF 14,
- vérification confinement, téléphone;
- suivi ambulatoire du patient,

## Contre indication au confinement à domicile

- Absence de possibilités de dormir seul ou d'avoir une chambre seule avec fenêtres
- Personne avec comorbidités non COVID à domicile
- Mauvaise tolérance psychologique au confinement
- Non observance manifeste
- Refus du patient

## Pour les personnels soignants touchés

Personnel soignant positifs

Pas de chiffre en France  
plus de 80 personnels au CHIPS (24.04.2020)

Italie ex:

9% des COVID 19  
Lombardie 13,8%  
Sardaigne 40%      manque Equipements +++

**La reprise d'activité répond aux mêmes critères cités ci-dessus**

Avec en plus :

**OBLIGATION de porter le masque chirurgical de type 2 durant son activité**

**PREVOIR une zone de repas seul tant que la période de confinement n'est pas terminée**

# Suivi des patients atteints de COVID Hospitalisés

## En ville ou en CS

Anticoagulation préventive poursuivie au moins 7 jours après la sortie à réévaluer après le Bilan biologique (risque thrombogène si sd inflammatoire et D dimères élevés)

**Les patients** ayant reçu des corticoïdes doivent être suivi dans les deux semaines suivants l'arrêt des corticoïdes pour vérifier l'absence d'effets rebonds

**Bilan clinique** jusqu'à J14 après la sortie

général, pulmonaire, cardiaque, cutanée

**Bilan biologique** à J7 et J14 après la sortie si J7 ne montre pas d'évolution favorable

CRP, Fibrinogène, NFS Plaquettes , Créatinémie

**CS Post COVID** (évaluation à distance)+++

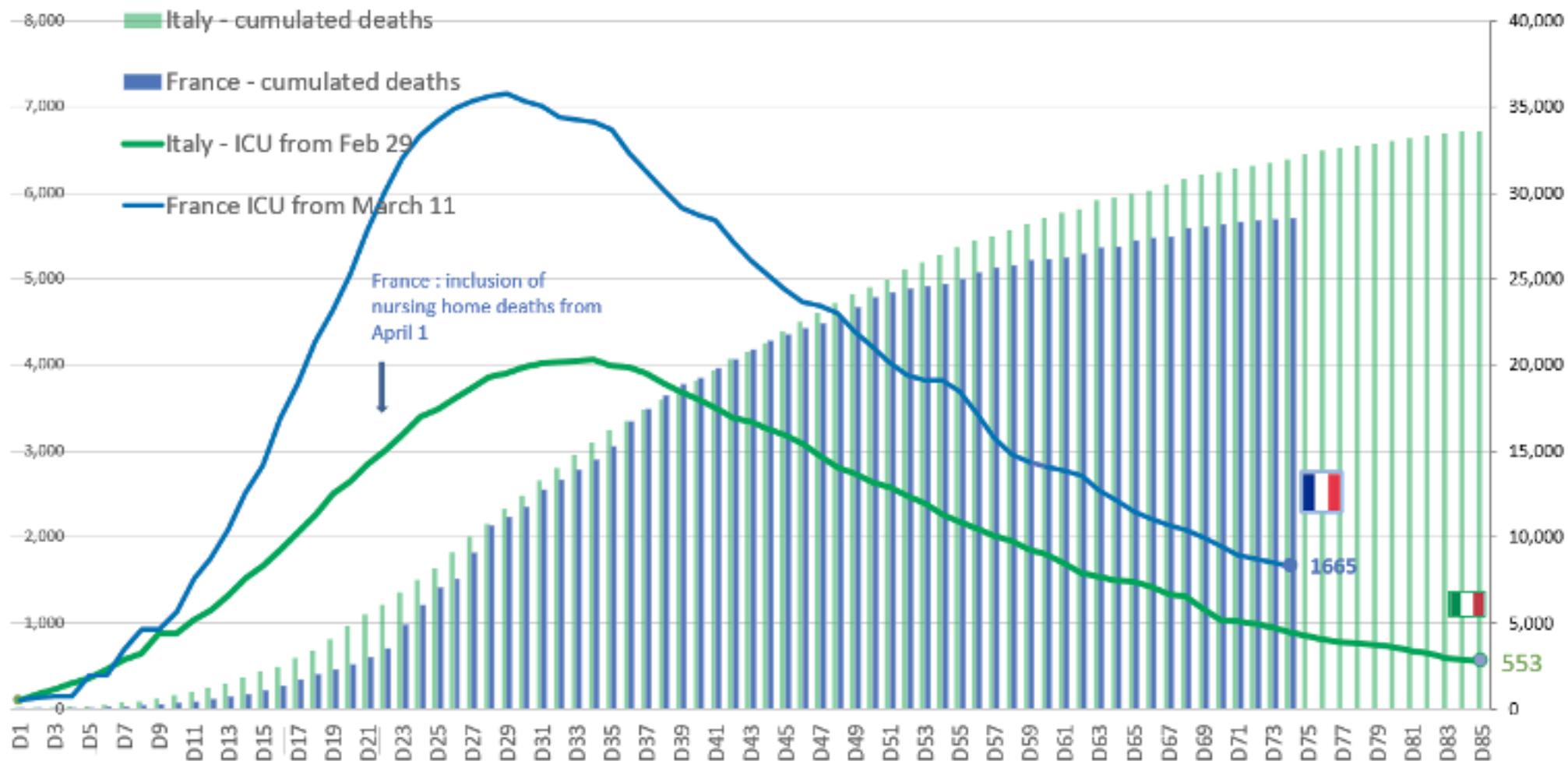
**EFR, Scanner thoracique** à M2 ou M3 si évolution favorable plus précoce si aggravation respiratoire

**Recherche d'HTAP** par échographie cardiaque au moindre doute surtout chez les patients avec forme sévère

# Epidémiologie Evolution

ICU : Intensive Care Unit  
Réanimation

ICU cases & cumulated Deaths : Italy / France comparison from 100th ICU case date  
Dr Guillaume Zagury, Dr Bachir Athmani & Carole Gabay  
www.covidminute.com



sources :

France : Santé Publique France

Italy : Ministero della Salute

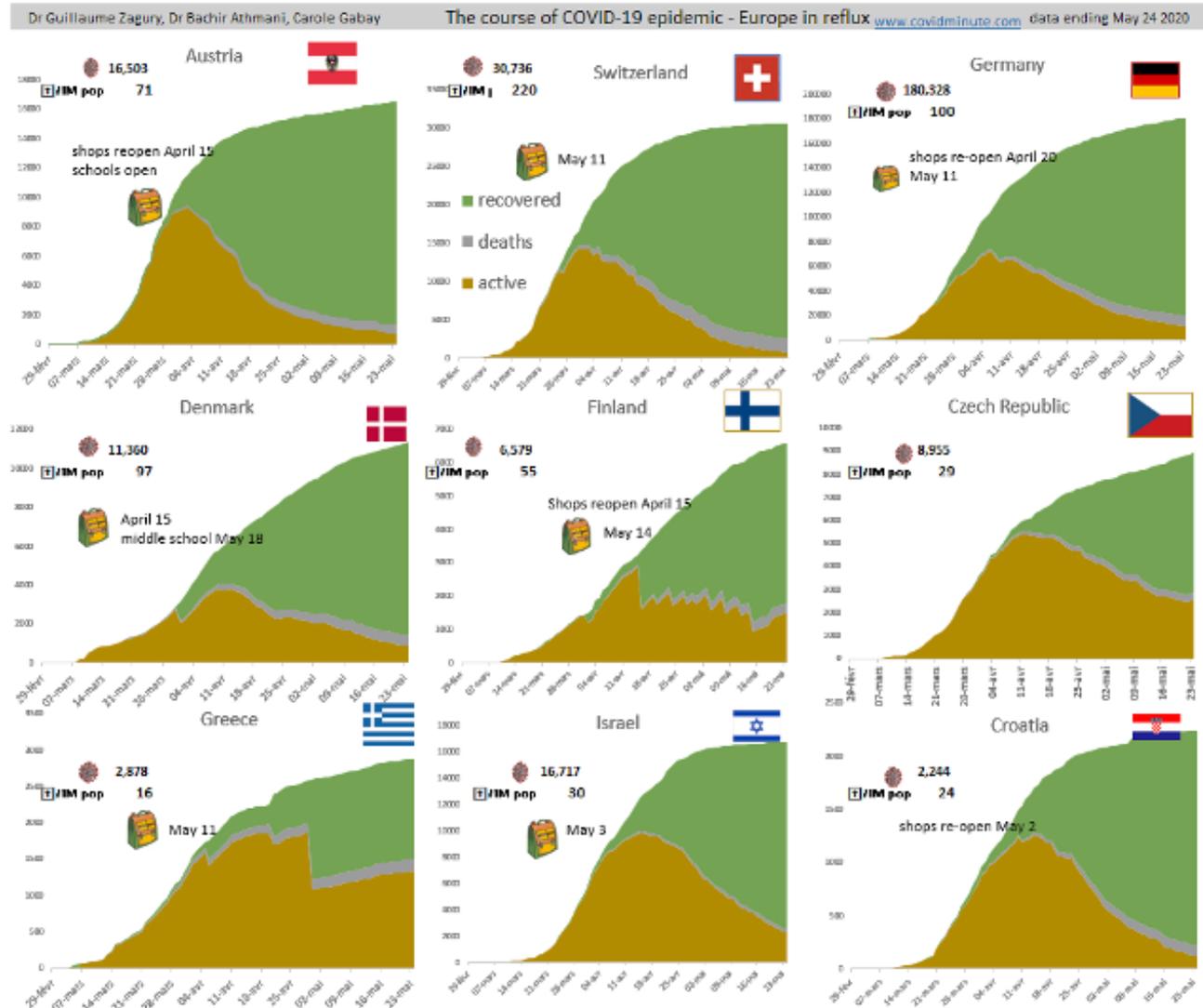
update GMT+7

5/25/2020 7:59

Nursing Home deaths Italy : 6838 non tested with symptoms est-April 14 - not integrated in total deaths

# Deuxième vague ?

Après un tsunami c'est plutôt rare



Soyons vigilants a ce qui va se passer dans l'hémisphère Sud

Depuis deux mois, aidé et alimenté par Alix Roumagnac, je vous parle de l'influence des conditions extérieures sur la transmissivité.  
Une enquête réalisée sous l'égide de l'Académie nationale de Médecine

Les résultats de cette enquête attestent que l'indice de diffusion, de 2,67 en Europe pour une température moyenne de 11,2°C, s'abaisse à 0,03 en Afrique subsaharienne où la température moyenne s'élève à 34,8°C. Ils confirment les observations selon lesquelles les climats chauds ont un effet réducteur sur la transmission de SARS-CoV-2 et confortent l'hypothèse d'une influence saisonnière du climat sur l'épidémiologie de la Covid-19 dans les pays tempérés.

**Sur la base de ces données préliminaires, l'Académie de médecine recommande dès à présent :**

- d'intégrer le facteur climatique dans les modélisations du phénomène épidémique et de prendre en compte les prévisions météorologiques dans les instances décisionnelles relatives à la gestion de la crise sanitaire Covid-19
- de ne pas négliger le risque de résurgence épidémique de Covid-19, notamment en France métropolitaine, surtout si la circulation du SARS-CoV-2 persiste dans l'hémisphère Sud pendant l'été, en renforçant les capacités de surveillance, de prévention et de riposte dès le mois de septembre.

**Nous devons faire des prévisions dynamiques**