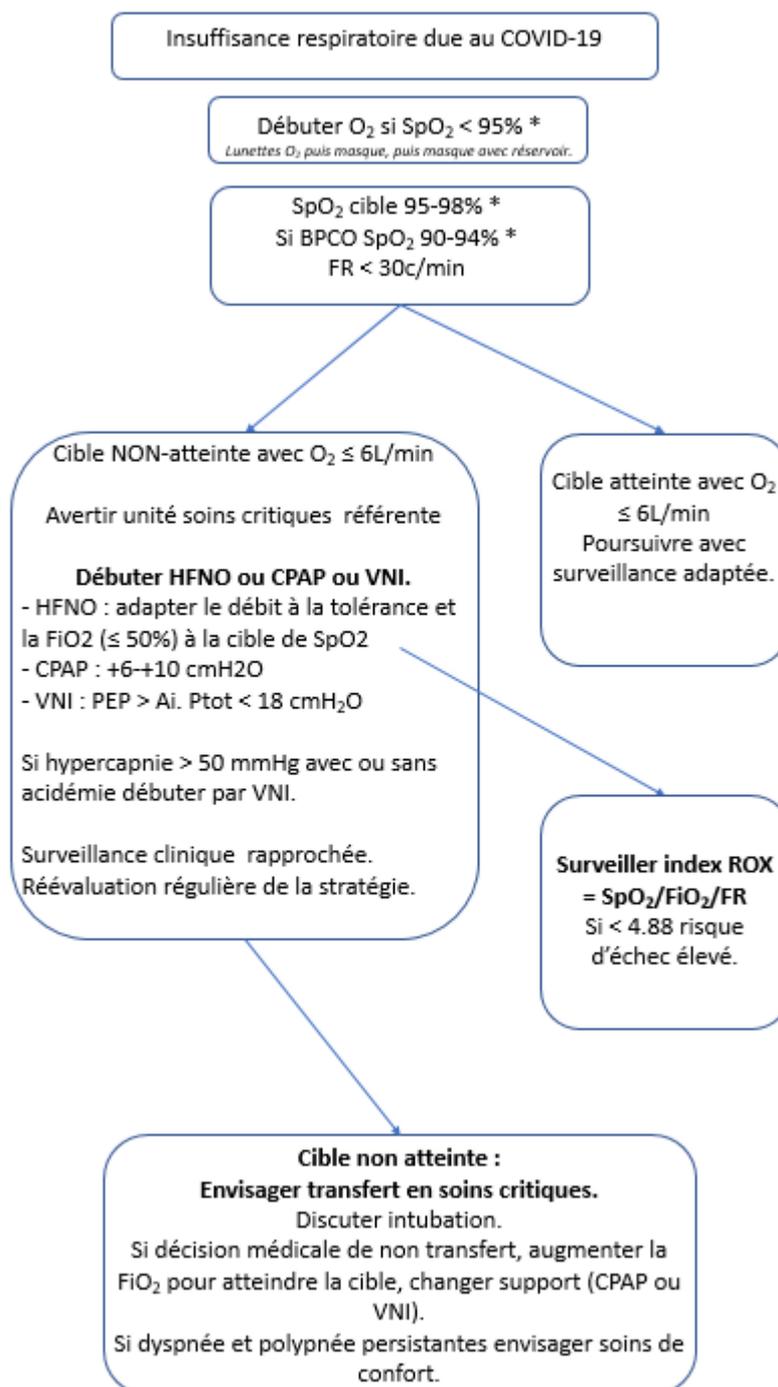


**Recommandations de prise en charge des patients COVID+  
hospitalisés à l'AP-HP**

**Collégiales et COMEDIMS AP-HP**

**Octobre/Novembre 2020**

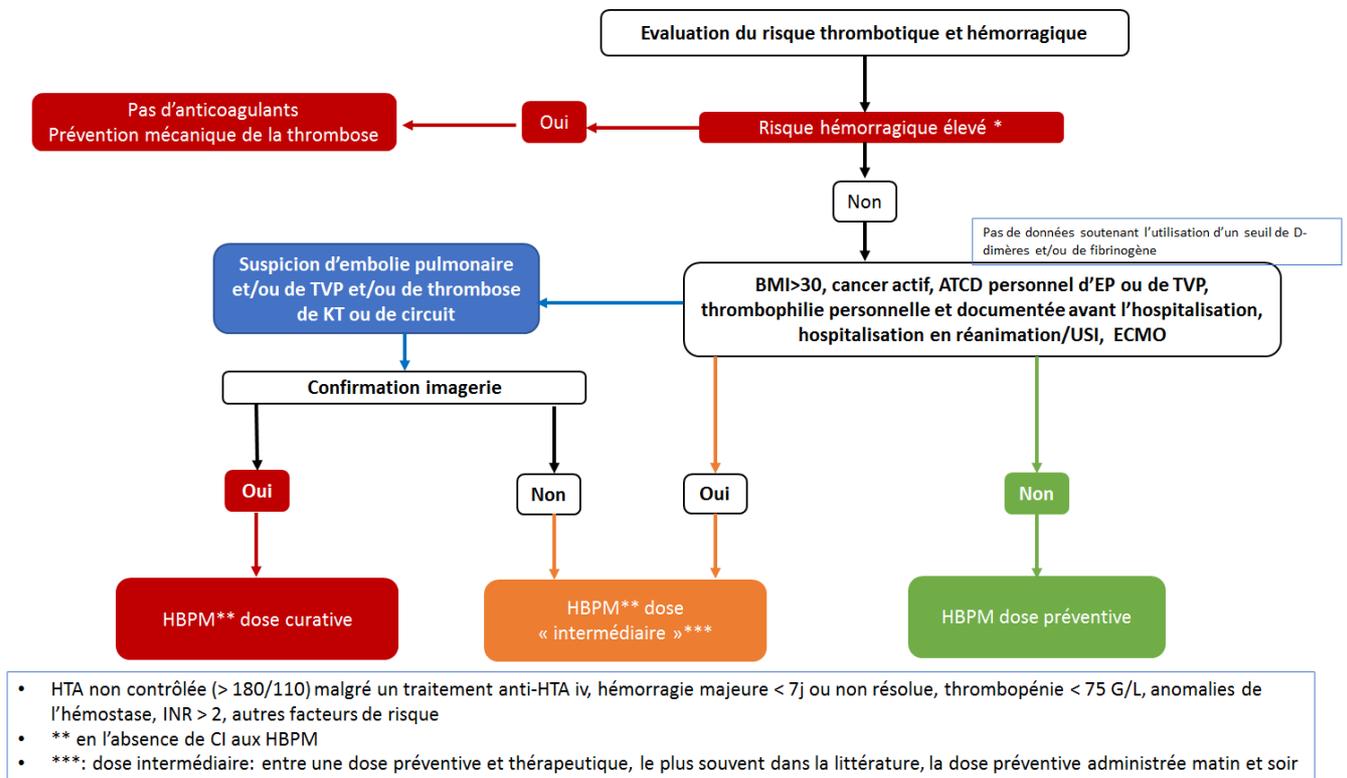
# Oxygénothérapie



\*En raison de la potentielle sous-estimation de la saturation en oxygène par la SpO2 chez les patients COVID-19, et de l'hypoxémie silencieuse qui masque les signes d'alarme, il est raisonnable de viser des cibles de SpO2 un peu plus élevées chez ces patients.

Abréviations : FiO2 = Fraction en oxygène de l'air inspiré, SpO2 = saturation partielle en oxygène, HFNO (High Flow Nasal Oxygen) : oxygène nasal à haut débit, CPAP : Pression positive continue des voies aériennes, VNI : Ventilation non invasive, FR = Fréquence respiratoire, PEP = pression expiratoire positive.

# Traitements anti-coagulants



## Posologies «intermédiaires» d'HBPM ajustées au poids proposées dans l'étude COVI-DOSE

### Enoxaparine

DFG*	POIDS RÉEL	POSOLOGIES AJUSTÉES AU POIDS : TOUS LES PATIENTS
> 30	< 50 kg	4000 UI (0.4 mL) <b>2x/j</b>
	50 à < 70 kg	5000 UI (0.5 mL) <b>2x/j</b>
	70 à < 100 kg	6000 UI (0.6 mL) <b>2x/j</b>
	≥ 100 kg	7000 UI (0.7 mL) <b>2x/j</b>
15 à 30	Tous les poids	3000 UI (0.3 mL) <b>2x/j</b>

### Autres HBPM

DFG*	Poids réel	Tinzaparine (Innohep®)	Nadroparine (Fraxiparine®)	Dalteparine (Fragmine®)
> 30	< 50 kg	7000 UI (0.35 mL) <b>1x/j</b>	5700 UI (0.6 mL) <b>1x/j</b>	5000 UI (0.2 mL) <b>1x/j</b>
	50 à < 70 kg	10 000 UI (0.5 mL) <b>1x/j</b>	7600 UI (0.8 mL) <b>1x/j</b>	7500 UI (0.3 mL) <b>1x/j</b>
	70 à < 100 kg	12 000 UI (0.6 mL) <b>1x/j</b>	9500 UI (1 mL) <b>1x/j</b>	10 000 UI (0.4 mL) <b>1x/j</b>
	≥ 100 kg	14 000 UI (0.7 mL) <b>1x/j</b>	5700 UI (0.6 mL) <b>2x/j</b>	12 500 UI (0.5 mL) <b>1x/j</b>
15 à 30	Tous les poids	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG		

\*DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m<sup>2</sup> et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

- Ferrandis R, Llau JV, Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, et al. COVID-19: opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? Crit Care. BioMed Central; 2020 Jun 11;24(1):332–3.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. Vol. 18, J. Thromb. Haemost 2020; 18: 1859–65.
- Moore LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158:1143–63.
- Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care. BioMed Central; 2020 Jun 19;24(1):364–8.

## Corticothérapie

La dexaméthasone doit être prescrite chez tout patient COVID+ (sans limite d'âge) hospitalisé et requérant une oxygénothérapie (quel que soit le débit), y compris sous assistance respiratoire (VNI et ventilation mécanique).

Dose : 6 mg/ j par voie intra-veineuse (perfusion de ? heures **à préciser** ), dilution dans du glucosé 5% ou chlorure de sodium 0.9% isotonique

Durée : 5 à 10 jours

Donc pas de dexaméthasone en l'absence d'oxygénothérapie.

En cas de rupture d'approvisionnement en dexaméthasone, l'hydrocortisone peut être prescrite à la dose de 50 mg à 100 mg/6 heures pendant 7 jours ? **à confirmer**

*Remarque : L'hydrocortisone a des propriétés glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes alors que la dexaméthasone a des propriétés principalement glucocorticoïdes.*

Ne pas oublier la prescription d'Ivermectine en co-administration de corticostéroïde en cas de risque d'exposition à l'anguilulose (1 cp par 15 Kg de poids corporel, 6 cps maximum, dès l'instauration d'une corticothérapie (à J et J8).

chez les plus de 80 ans dans RECOVERY :

In the 1450 patients  $\geq 80$ -year-old sub-group of RECOVERY study, the incidence of death was not different in the dexamethasone group (37.2%) compared to the usual care group (40.8%), RR 0.88 [0.74-1.05].

Mais analyse post hoc

## Remdesivir (Veklury®)

**L'intérêt thérapeutique du Remdesivir pour le traitement des patients COVID+ reste controversé bien qu'il a obtenu une AMM européenne dans cette indication.**

**Le Remdesivir (Veklury®) peut** être prescrit chez tout patient COVID+ hospitalisé avec atteinte respiratoire requérant un apport d'oxygène à **faible débit**, < 6l/min (excluant donc les patients sous oxygène à haut débit, sous ventilation non invasive ou ventilation mécanique).

La posologie telle que définie par l'AMM européenne conditionnelle obtenue en juillet 2020 est de 200 mg par perfusion intraveineuse (30 minutes à 2 heures) le premier jour et de 100 mg / j par perfusion intraveineuse les jours suivants pendant au moins 5 jours mais pas plus de 10 jours.

Justificatif :

Ces préconisations sont issues des résultats de l'étude de JH Beigel publiée en mai 2020 dans le NEJMed, base du dossier d'AMM qui a montré un gain global de 4 jours d'hospitalisation et une réduction presque significative statistiquement de la mortalité à J14 (les données de mortalité à J 28 sont en attente, raison en partie de l'AMM conditionnelle). L'HAS a attribué un avis favorable au remboursement du remdesivir mais avec un SMR faible et une restriction aux patients hospitalisés requérant un apport en oxygène à faible débit.

Remarque :

*Pour l'instant (octobre 2020) le remdesivir reste disponible sous le statut d'ATU de cohorte (gratuitement), mais la mise à disposition par Gilead risque d'évoluer en fonction du résultat des « négociations » avec l'HAS et le CEPS. Une gestion ministérielle centralisée de l'approvisionnement des établissements hospitaliers est en cours de mise en place.*

Référence :

*JH Beigel, KM Tomashek, LE Dodd et al., Remdesivir for the treatment of covid-19 – Preliminary report. N E J Med October 8, 2020, 1-12  
DOI: 10.1056/NEJMoa2007764*

## Tocilizumab (Roactemra®)

Le Tocilizumab réduit le recours à la ventilation mécanique chez les patients COVID+ mis initialement sous oxygénothérapie à faible débit (<6l/min). Il doit donc être prescrit chez ces patients dans cet objectif (**stratégie à préciser vis-à-vis de la corticothérapie : quand administrer le tocilizumab ?**)

Pour les sujets âgés chez qui le rapport bénéfice/risque de la mise sous ventilation mécanique est évalué a priori comme défavorable, l'administration du Tocilizumab est à envisager au cas par cas, dans la mesure où le tocilizumab n'a pas montré de gain en termes de mortalité.

### Peut-on préciser les critères chez les sujets âgés ?

Posologie : 8mg administré par perfusion intra-veineuse d'une durée de 1 heure, après dilution dans une solution de 50ml (patients pesant moins de 30Kg) ou 100 ml (patients pesant au moins 30 kg) de chlorure de sodium à 0.9%.

L'administration de tocilizumab est renouvelable une fois 48h après la première en l'absence d'amélioration de l'état clinique, respiratoire en particulier.

Justificatif :

De par ses propriétés anti – IL6 le tocilizumab semble apporter un bénéfice thérapeutique chez les patients COVID+ hospitalisés avec pneumopathie modérée à sévère mais ne requérant pas d'apport d'oxygène à haut débit (>6l/min) ni d'assistance respiratoire (ventilation non invasive ou ventilation mécanique) en réduisant la durée d'hospitalisation (réduction de 8 jours dans l'étude COVACTA) ainsi que le recours à la ventilation mécanique **mais sans réduire la mortalité**. C'est ce que montrent dans leur ensemble les résultats des études randomisées COVACTA (versus placebo), EMPACTA (versus placebo) et CORIMUNO-TOCI (AP-HP, versus traitement habituel) : Incidence du recours à la ventilation mécanique chez les patients initialement sous oxygène simple (27.9% versus 36.7% sous placebo) dans l'étude COVACTA, 17% versus 27% des patients à J14 dans l'étude CORIMUNO (décès ou recours à la ventilation mécanique), réduction de 44% des décès ou recours à la ventilation mécanique dans l'étude EMPACTA. Ces études randomisées ont fait suite à de très nombreuses études cliniques observationnelles retrospectives ou comparatives non randomisées (plus d'une trentaine d'études publiées). Dans ces études, la tendance observée est plutôt favorable pour la mortalité et le recours à la ventilation mécanique.

Références :

- IO Rosas, N Brau, M Vaters et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442.t>
- O hermine, X Mariette, PL Tharoux. Tocilizumab in adults hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia : an open-label randomized controlled trial. CORIMUNO study group on behalf of the AP-HP / Universities / Inserm COVID-19 research collaboration. JAMA Octobre 2020.
- EMPACTA : soumis à publication

## Place du plasma issu de patients immunisés contre le coronavirus Sars-Cov2

L'administration de plasma issu de patients immunisés contre le Sars-Cov2 a procuré une amélioration clinique chez les patients en situation de lymphopénie B (pathologies traitées par anti CD20 comme le rituximab), démontrée par l'essai mené par Karine Lacombe (T Huesco et al).

Les modalités d'utilisation du plasma chez les autres patients restent à déterminer en fonction des résultats des essais cliniques en cours.

Référence :

- T Huesco, C Pouderoux, H Péré et al  
Convalescent plasma therapy for B-Cell depleted patients with protracted COVID-19 disease.  
*Blood* ( IF 17.543 ) Pub Date : 2020-09-21 , DOI: [10.1182/blood.202008423](https://doi.org/10.1182/blood.202008423)

## Antibiotiques

Pas d'antibiothérapie systématique en face d'une pneumonie à SARS-CoV2. Avant confirmation virologique, une antibiothérapie probabiliste pourra être discutée si la pneumonie présente des critères de gravité (besoin en oxygène > 6l/min), sans oublier la réalisation des prélèvements respiratoires bactériologiques pour éventuelle désescalade.

Si apparition d'emblée (exceptionnel) ou secondaire (rare) d'expectoration purulente, possibilité d'une prescription antibiotique en fonction de la gravité selon les recommandations usuelles pour une durée totale de 5 à 7 jours maximum après une ré-évaluation à J3 de l'instauration de l'antibiothérapie :

- Pneumonie non grave : Amoxicilline + Acide clavulanique 1g x 3/j PO, si allergie, pristinamycine per Os 1 g 3 fois /j
- Pneumonie grave ou facteur de risque de gravité : Céfotaxime IV 1g x 3/j ou ceftriaxone IV 1g / j + spiramycine (IV ou per Os) 3 Millions d'UI x 3/j ou lévofloxacine si allergie grave aux Beta-lactamines et/ou forte suspicion de Legionella pneumophila.

Pour les suspicions de pneumonies secondaires, possibilité de faire un prélèvement endobronchique (aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire) avec analyse microbiologique comprenant un filmArray Pneumonia Panel plus. Pour ces situations où les patients ont déjà reçu un traitement antibiotique probabiliste par beta-lactamine en ambulatoire ou pendant les premiers jours d'hospitalisation ou en présence de facteur de risque d'infection à Pseudomonas aeruginosa : céfépime IV 2g x 3/j +/- amikacine IV 20 mg/kg x 1/j (pendant 48-72h).

En cas d'infection COVID non confirmée ni probable (PCR NP négative deux fois, PCR selles négative, TDM non évocateur) ou en cas de co-infection SARS-CoV2 avec Chlamydia pneumoniae et Mycoplasma pneumoniae documentée en PCR multiplex, un traitement par spiramycine per os 3 Millions d'UI x 3/j.

*Remarque : En période hivernale d'épidémie grippale, dans le cadre de la pandémie COVID, il convient de faire plus facilement une PCR multiplex / PCR Grippe : oseltamivir si PCR grippe +*

## Autres traitements

### Ivermectine

Ne pas oublier la prescription d'ivermectine en co-administration de corticoides chez les patients à risque d'exposition à l'anguilulose : 1 cp par 15 kilos de poids corporel, 6 cps max, dès l'instauration d'une corticophtérapie (J1 et J8).

### Autres traitements immuno-modulateurs

- Autres anti IL6 : sarilumab,
- Ant IL1 : Anakinra
- Anti JAK : Baricitinib
- Immunoglobulines

Ils ne doivent être prescrits que dans le cadre d'essais cliniques.

Ce qu'il ne faut pas prescrire chez les patients COVID+ quels qu'ils soient :

- L'azithromycine
- L'hydroxychloroquine (ou la chloroquine)
- L'association azithromycine / hydroxychloroquine
- L'association lopinavir – ritonavir

Aucune preuve scientifique du bénéfice potentiel de ces traitements n'a été mise en évidence.

Les inclusions dans les essais cliniques évaluant ces traitements sont terminées ou interrompues.

**Tableau récapitulatif de la place des différents traitements chez les patients COVID+ hospitalisés**

	<b>Anti-coagulant</b>	<b>Dexamethasone</b>	<b>Remdesivir</b>	<b>Tocilizumab</b>
<b>Patient sans O2</b>	<b>Oui</b>	<b>non</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>Patient sous O2 faible débit</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui (6 mg, 10 jrs)</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
<b>Patients sous O2 haut débit</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui (6 mg, 10 jrs)</b>	<b>non</b>	<b>oui ?</b>
<b>Patient sous VNI</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui (6 mg, 10 jrs)</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>Patient sous VM</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui (dose ?)</b>	<b>non</b>	<b>non</b>

**Pour les anti-coagulants (cf algorithmes) :**

- **en l'absence de facteur de risque Thrombo-embolique : HBPM à doses préventives**
- **En présence de facteur de risque thrombo-embolique : HBPM à doses intermédiaires**
- **En cas de suspicion non confirmée d'EP ou TVP : HBPM à doses intermédiaires**
- **En cas d'EP ou TVP confirmée par l'imagerie : HBPM à doses curatives**

**Facteurs de risque thrombo-emboliques = BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, cancer actif, antécédents personnels d'EP ou TVP, thrombophilie, hospitalisation en réanimation / USI, ECMO**

**Doses intermédiaires d'HBPM = dose préventive administrée matin et soir**