

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6
 Date d'application : 28/10/2020
 Indexation : QUA-PCLI-0139
 Confidentialité : Public

Rédacteurs : Groupe thérapeutique COVID-19 du CHU de Toulouse

G Martin-Blondel, G Grouteau, S Silva, S Ruiz, J Izopet, JM Mansuy, M Murriss, E Noel-Savina, S Faguer, V Duhalde, P Gandia, F Eyvrard, JM Conil, V Minville, Y Rolland, K Delavigne, G Pugnet, A Sommet, C Bréhin, E Grouteau, A Bura-Rivière

Vérificateur : G Martin-Blondel

Le groupe multidisciplinaire "thérapeutique COVID-19" comprend des infectiologues, pneumologues, internistes, gériatres, pédiatres, néphrologues, réanimateurs, pharmaciens, virologues et pharmacologues. La position du groupe explicitée dans ce document est basée sur les résultats d'une discussion collégiale prenant en compte les données de la littérature disponible, les recommandations des sociétés savantes et du HCSP, et l'état actuel et prévisible des approvisionnements. Ce positionnement sera réévalué régulièrement.

1. Précautions complémentaires

- Se référer au MO V008 CLIN du 11/09/2020 « Prise en charge des patients en période de pandémie COVID-19 »
- Penser à signaler le patient en tant que COVID dans ORBIS

TENUE DE PROTECTION

PATIENT (chirurgical)
 Dans tous les cas et dès entrée d'un agent dans la chambre

SOIGNANT (chirurgical)
 Gestes hors voies respiratoires et SANS contact avec le patient

Gestes hors voies respiratoires AVEC contact patient

- Prélèvement sanguin/perfusion
- Pose de cathéter
- Prélèvement urinaire
- Installation du patient aux repas
- Surveillance des constantes
- Examen clinique et autres

Gestes sur les voies respiratoires

- Intuba3on, extuba3on - Ven3la3on ambu
- Aérosols, VNI, CPAP, oxygénothérapie ≥ 6L/min, MEOPA
- Aspira3on nasotrachéale, prélèvement nasopharyngé, recueil d'expectora3on (notamment induite par aérosol)
- Soins rapprochés sphère ORL, traitements bucco-dentaires
- Kinésithérapie respiratoire, explorat3ons fonctionnelles respiratoires
- Endoscopie ORL, pulmonaire et diges3ve haute
- Soins ophtalmologiques (seulement pour les cas confirmés)
- Ou toutes autres situa3ons où le geste peut déclencher une toux

chirurgical

Gants si contact avec sang et liquides biologiques

chirurgical

FFP2 OU

UPRIAS Octobre 2020 version 8

2. Surveillance paramédicale (en médecine)

- Fréquence : 3 à 6 fois par jour selon la gravité du patient
 - Saturation et fréquence respiratoire +++
 - TA, pouls
 - Température
 - Surveillance glycémique sous corticoïdes avant les 3 repas, à 16h et au coucher

CONSIGNES D'APPEL DU MEDECIN

SaO2 < 92% (en précisant le débit et les modalités de l'oxygénothérapie)

Débit d'O2 > 4 L/min pour maintenir SaO2 > 92%

FR > 24/min

Signes de lutte, Troubles de la vigilance, Bradycardie

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6

Date d'application : 28/10/2020

Indexation : QUA-PCLI-0139

Confidentialité : Public

3. Traitement symptomatique

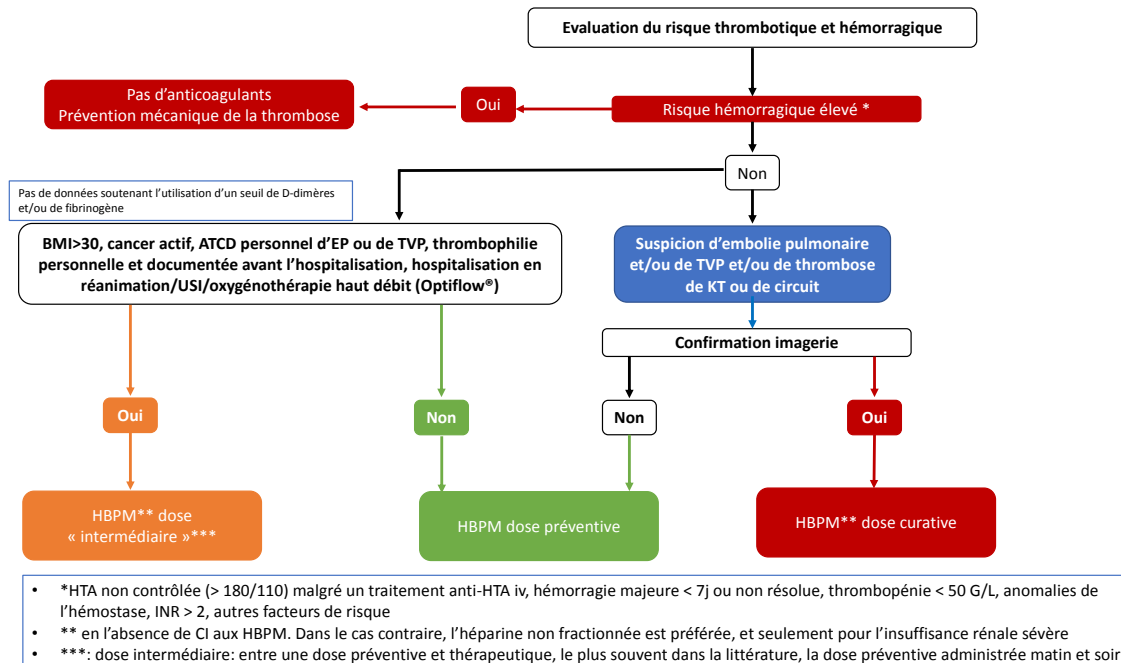
- PARACETAMOL à la demande ou systématique
- Réhydratation IV si besoin
- Inciter les patients à passer du temps en décubitus ventral (1 à 3h 3/j)
- Auto-kinésithérapie respiratoire avec exercices pour mobiliser le diaphragme et lutter contre le collapsus alvéolaire
- Pour les personnes fragiles proposer un entretien moteur voire un programme d'activité physique
- **Si patient nécessitant des traitements inhalés**
 - Garder les traitements de fond inhalés ou équivalents
 - Si bronchospasme, toux invalidante ou encombrement bronchique : salbutamol ou BRONCHODUAL spray 2 bouffées à renouveler jusqu'à 8/j. Si inefficace : aérosol de salbutamol 5mg (+ ATROVENT 0,5 mg si la toux est le symptôme dominant) : 4 à 6 fois par jour
 - ATTENTION à réaliser en AIR + oxygène aux lunettes
 - ATTENTION adaptation des précautions complémentaires : Masque FFP2 + lunettes + aération chambre
- **Oxygénothérapie**
 - Si SaO₂ ≤ 94% (et ≤ 90% pour les patients BPCO modérés à sévères)
 - Commencer par lunettes nasales. En cas de respiration buccale prédominante et/ou d'échec des lunettes nasales et/ou d'intolérance d'un haut débit dans le nez à 6L/min, passer au masque à oxygène sans puis avec réservoir en fonction de l'augmentation du débit

Une FR > 30/min et/ou la nécessité d'un débit d'O₂ à 6L/min pour maintenir une SaO₂ à 94% nécessitent l'appel du réanimateur et la discussion d'autres modalités d'oxygénation

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6
Date d'application : 28/10/2020
Indexation : QUA-PCLI-0139
Confidentialité : Public

4. Anticoagulation



NB: En l'absence d'évènement thrombo-embolique, poursuite de l'anticoagulation préventive jusqu'au retour à domicile avec reprise d'une déambulation active. En l'absence de reprise d'une déambulation active, poursuivre la prophylaxie (et sa surveillance) le temps nécessaire. En cas de besoin spécifique, prendre avis auprès du service de Médecine vasculaire.

5. Antibiothérapie antibactérienne

- **Non systématique dans le cadre d'une pneumopathie COVID-19**
- A discuter
 - si tableau de surinfection bactérienne possible :
 - Expectoration purulente
 - Signes de sepsis
 - CRP > 80 mg/L et/ou hyperleucocytose
 - Condensations alvéolaires avec bronchogramme aérique
 - si corticothérapie nécessaire à la prise en charge du COVID
- Si une antibiothérapie est prescrite :
 - Après les prélèvements microbiologiques
 - **A moduler en cas d'antibiothérapie préalable ou de colonisation connue : prendre un avis SMIT ou pneumologie**
 - Pneumopathie sans critère de gravité : Amoxicilline/Acide clavulanique 1g*3/jour PO ou IV (Alternative en cas d'allergie avérée : Pristinamycine 1g x 3/j), durée théorique de 7 jours
 - Pneumopathie avec critères de gravité : Amoxicilline/Acide clavulanique 1g*3/jour IV ou Ceftriaxone 1g*1/j ET Rovamycine 1,5 MUI x 3/j IV (ou 3

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6
Date d'application : 28/10/2020
Indexation : QUA-PCLI-0139
Confidentialité : Public

- MUI x 3/j PO) (Alternative en cas d'allergie avérée : Levofloxacin 500mg/j), durée théorique de 7 jours
 - En réanimation : Piperacilline-Tazobactam 4 g X4/jour en monothérapie après les prélèvements microbiologiques, de préférence en perfusion prolongée de 4h ou IVSE
 - **Réévaluation systématique à 48 heures** avec arrêt de la Rovamycine si initiée par excès

6. Traitement antiviral SARSCoV2

- **La priorité doit aller à l'inclusion des patients dans les essais cliniques**
 - **Essais cliniques actifs au CHU de Toulouse :**
 - **Essai DISCOVERY** (intégré dans l'essai SOLIDARITY de l'OMS) randomisé en ouvert adaptatif 2 bras Remdesivir vs standard of care
 - Inclusions au 23/10/2020 : 28 patients
 - Services concernés : SMIT, Pneumologie, Réanimation
 - 2 bras supplémentaires devraient être disponibles prochainement (Acalabrutinib et anticorps polyclonaux)
 - **Essai INHASCO** : Rôle protecteur des stéroïdes inhalés contre l'infection Covid-19 : essai national randomisé Budésonide/formotérol Vs Standard : pneumologie
 - **Essai AB2001** : Masitinib+ isoquercétine+ soins de soutien Vs standard : pneumologie
 - **Essais cliniques en prévision d'ouverture :**
 - Essai MK4482-01 (MSD) : essai contrôlé randomisé Molnupiravir oral
 - Essai COVIPLASM (AP-HP) : essai randomisé ouvert Plasma de convalescent

Hors essai clinique, l'utilisation du Remdesivir est théoriquement possible après discussion collégiale en cas de pneumopathie documentée SARS-CoV-2 avec oxygénorequérance à faible débit, sur la base d'une posologie de 6 flacons par traitement (200mg à J1, 100mg/J les 4 jours suivants). Stock présent sur le CHU, délivré sur prescription nominative (plus d'ATU). Contre-indication : DFG < 30ml/min ; surveillance rénale requise pendant le traitement.

Toutefois :

- Absence de bénéfice comparé au SOC dans l'étude SOLIDARITY sur la survie à J28 (MedRxiv, October 15)
- Beigel et al ACTT1 NEJM Octobre 2020 : Réduction sous RDV du délai avant amélioration clinique (10 vs 15 jours), le bénéfice concernant seulement les patients sous oxygène (réduction de 47%). L'étude ne montre pas de réduction significative de la mortalité à J29 (11,4 vs 15,2%), mais une réduction significative de la mortalité chez les patients sous oxygène (4 vs 12,7% ; HR 0,30 (0,14-0,64)). Toutefois du fait de la multiplicité des critères d'évaluation et d'une analyse a posteriori, ce résultat pourrait provenir d'une erreur liée au risque alpha, remettant en cause sa réalité.

En l'état, en dehors d'essais cliniques, le remdesivir n'a pas été retenu au CHU de Toulouse comme traitement spécifique quel que soit le niveau de gravité des patients.

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6
Date d'application : 28/10/2020
Indexation : QUA-PCLI-0139
Confidentialité : Public

L'absence de bénéfice de l'hydroxychloroquine (Cavalcanti, NEJM 2020 ; Recovery, NEJM 2020) et de l'association Lopinavir/Ritonavir (Cao, NEJM 2020 et Recovery, Lancet 2020) a été démontrée.

7. Traitement anti-inflammatoire

• Corticothérapie NON SYSTEMATIQUE

- Visant à moduler la réponse inflammatoire délétère survenant principalement au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution de la maladie aux alentours de J8-J10 associée à une dégradation respiratoire souvent fébrile avec marqueurs biologiques d'inflammation élevée
- **A considérer au cas par cas devant un faisceau d'argument** comportant des critères inconstants cliniques biologiques et radiologiques :
 - Au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes (J8-J10 +++)
 - Survenue d'une dégradation respiratoire avec majoration des besoins en oxygène (a fortiori si besoins \geq 3 L/min) non expliquée par une EP ou coïnfection bactérienne évolutive non contrôlée
 - Avec des critères d'inflammation systémique (liste non exhaustive)
 - Fièvre
 - Majoration des marqueurs inflammatoires biologiques (cut off non définis, probablement plus pertinents hors réanimation)
 - CRP, ferritinémie, LDH, cytolyse, thrombopénie, taux d'IL6 circulant
- En respectant les contre-indications usuelles
- Avec traitement d'une possible anguillulose par 200 microgrammes/kg en une prise d'Ivermectine chez les patients originaires de zone d'endémie, ou ayant séjourné de manière prolongée en zone d'endémie
- Modalités :
 - **Dexaméthasone de préférence** selon les données de RECOVERY, NEJM 2020 : Réduction de la mortalité à J28 0,83 (IC 95 0,75-0,93)
 - Patient sous oxygénothérapie : 0,82 (IC95 0,72-0,94)
 - Patient sous ventilation : 0,64 (IC95 0,51-0,81)
 - **Pas de bénéfice chez les patients hors oxygénothérapie**
 - **Alternative : Prednisone ou Methylprednisolone 0,5 à 1 mg/kg/jour** dont la durée et la décroissance sont à moduler selon l'évolution. Les études disponibles ayant été interrompus avant la fin de leur recrutement ne permettent pas de conclure sur l'intérêt des autres corticoïdes Methylprednisolone (Jeronimo, CID 2020) et Hemisuccinate d'hydrocortisone (Dequin, JAMA 2020)
 - **Dose théorique de Dexaméthasone 6 mg/jour IV ou PO** (biodisponibilité 85%)
 - Privilégier la voie IV pour des questions de disponibilité de la matière première pour la voie orale

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6
Date d'application : 28/10/2020
Indexation : QUA-PCLI-0139
Confidentialité : Public

- Pas de données quant à une adaptation au poids et à la gravité mais possibilité de majorer la posologie en cas d'efficacité insuffisante ou de poids > 100 kg (12 à 20 mg/j)
- Prescription maintenue en théorie jusqu'à 10 jours, ou moins si sortie d'hospitalisation avec sevrage en O2 avant J10
 - Arrêt brutal sans décroissance posologique (longue action biologique)
 - Si patient reste oxygéo-dépendant à J10 des corticoïdes : prendre un avis pneumologique pour documenter une éventuelle évolution fibrosante imposant une adaptation des corticoïdes
- Concernant les autres traitements immunomodulateurs
 - Tocilizumab 8 mg/kg :
 - L'étude CORIMUNO-TOCI (Hermine, JAMA Intern Med 2020) suggère une réduction du risque de décès ou de ventilation mécanique à J14 (HR, 0.58 (90% CrI, 0.33 to 1.00).
 - CORIMUNO-TOCI, RCT-TCZ-COVID 19 (Salvarani, JAMA Intern Med 2020) et BACC Bay Toci (Stone, NEJM 2020) ne montrent pas de bénéfice en termes de survie à J28/30.
 - **Il n'existe à l'heure actuelle pas d'argument pour l'utilisation du Tocilizumab hors essai clinique**
 - A discuter de manière collégiale pour des cas exceptionnels avérés de patient présentant un orage cytokinique ou un syndrome d'activation lympho-histiocytaire.

Le HCSP recommande fortement la mise en place, en urgence, d'essais cliniques académiques, afin d'évaluer l'intérêt, l'efficacité et la sécurité d'emploi des autres traitements immunomodulateurs ; **il n'existe en effet aucun traitement validé à ce jour.**

8. Traitement antidiabétique si corticothérapie débutée

- Objectifs glycémiques : 1,1 – 1,8 g/L
- Surveillance glycémique avant les 3 repas, à 16h et au coucher
- Prévoir avis diabétologique pour :
 - consignes / arrêt de la dexaméthasone
 - hyperglycémie majeure, cétonémie ou cétonurie positive
 - diabétique de type 1 ou traités par pompe à insuline

1/ Patient diabétique sous ADO ou diabète cortico induit

- Arrêt ADO et mise en place d'ABASAGLAR ou LANTUS (Glargine) 0.3 U/kg le matin
 - Attention Si > 75 ans et /ou creat > 175 ou DFG < 30 ml/m : 0,15 U/kg
- Mise en place d'insuline rapide (NOVORAPID, HUMALOG, APIDRA) 0.45U/kg à répartir sur les 3 repas soit 0.15 u/kg / repas
- Faire des rajouts d'insuline rapide si besoin avant les repas, à 16 h et au coucher

Synthèse de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de COVID-19

Version : 6
Date d'application : 28/10/2020
Indexation : QUA-PCLI-0139
Confidentialité : Public

2/ Patient diabétique sous insuline lente et rapide +/- ADO

- Arrêt ADO et GLP 1 : victoza , trulicity , ozempic, xultophy
- Doubler la dose des rapides dès le 1^{er} jour d'administration de la Dexaméthasone
- Augmenter de 20% la lente
- Faire des rajouts d'insuline rapide si besoin avant les repas, à 16 h et au coucher

3/ Patient diabétique sous insuline lente +/- ADO

- Arrêt ADO et GLP 1 : victoza , trulicity , ozempic, xultophy
- Mise en place d'insuline rapide (NOVORAPID, HUMALOG, APIDRA) 0.45U/kg à répartir sur les 3 repas soit 0.15 u/kg par repas
- Augmenter de 20% la lente
- Faire des rajouts d'insuline rapide si besoin avant les repas, à 16 h et au coucher

Adaptation :

Pour l'insuline lente → sur la glycémie à jeun

< 0,7 g/l: baisser de 20%

0,7 – 1,1 g/l: baisser de 10%

1,1 – 1,8 g/l: même dose

1,8 – 3,2 g/l : majorer de 10%

> 3,2 g/l: majorer de 20%

Pour insuline rapide : Penser à prescrire le protocole de correction selon glycémie préprandiale à rajouter à la dose d'insuline rapide du repas ou à faire si le patient est à jeun seulement en correction de l'hyperglycémie

Glycémies à jeun en g/l Ou avant repas	Rajout d'analogue rapide (pour objectif à 1,2 g/l en pré prandial)
>1.80	+ 2 unités
>2.10	+ 3 unités
>2.40	+ 4 unités
>2.70	+ 5 unités
>3	+ 6 unités
>3.30	+ 7 unités
>3.60	+ 8 unités
>3.90	+ 9 unités
>4.20	+ 10 unités