



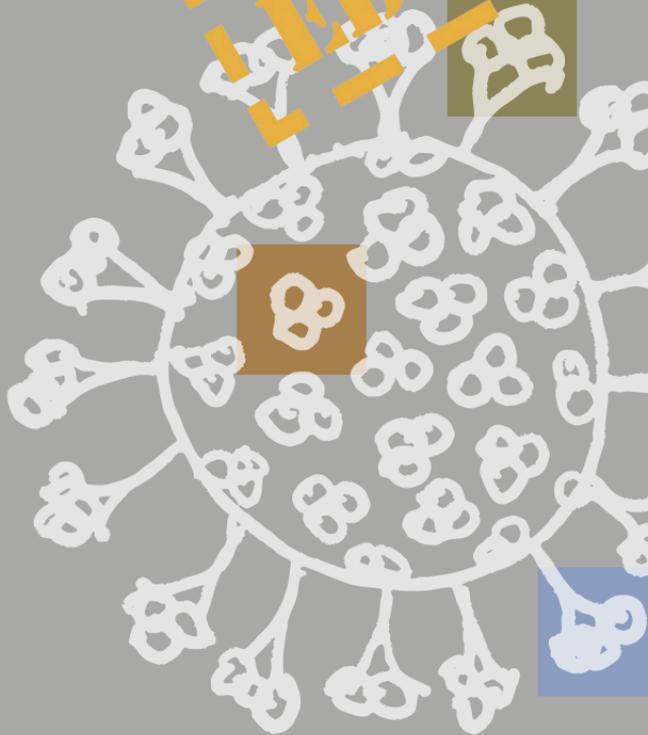
*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

FRA | 2020.2

*www.CovidReference.com*

YELLOW  
EDITION



  
STEINHÄUSER  
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

COVID Reference

[www.CovidReference.com/fr](http://www.CovidReference.com/fr)

Édition 2020~2

Mis en ligne le 13 avril 2020

## Yellow Edition

Les changements entre la première et la deuxième édition sont surlignés en jaune.

Contributeurs:

Bruno Giroux

Georges Mion

Aucun des contributeurs au projet  
– éditeurs, auteurs, contributeurs –  
n’a de conflit d’intérêt avec des  
institutions publiques  
ou entreprises commerciales.

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann

# COVID Reference

[www.CovidReference.com](http://www.CovidReference.com)

Édition 2020~2

Steinhäuser Verlag

**Bernd Sebastian Kamps, M.D.**

[www.Amedeo.com](http://www.Amedeo.com)

**Christian Hoffmann, M.D.**

Infektionsmedizinisches Centrum

Hamburg MVZ PartG (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

[researchgate.net/profile/Christian\\_Hoffmann8](https://researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8)

**Avertissement**

La médecine COVID est un domaine en constante évolution. Les éditeurs et auteurs de COVID Reference ont fait tout leur possible pour fournir des informations exactes et complètes à la date de publication. Cependant, compte tenu des changements rapides qui se produisent dans la science médicale, la prévention et la politique de Covid, ainsi que la possibilité d'erreur humaine, ce texte peut contenir des inexactitudes techniques, des erreurs typographiques ou autres. Les lecteurs sont priés de vérifier les informations sur le produit actuellement fournies par le fabricant de chaque médicament à administrer pour vérifier la dose, la méthode, la durée d'administration et les contre-indications recommandées. Il est de la responsabilité du médecin traitant de chaque patient de définir le meilleur traitement disponible pour le patient. Les informations contenues dans ce document sont fournies « en l'état » en fonction des sources disponibles. Les contributeurs à ce site, y compris Steinhäuser Verlag, déclinent toute responsabilité pour les erreurs qui seraient rapportées à partir des données sources ou des conséquences qui résulteraient de l'utilisation des informations contenues dans ce document.

Important: le document actuel a été développé à des fins uniquement éducatives et n'est pas destiné à fournir des conseils médicaux ou des services professionnels. Il ne remplace pas les soins professionnels. Le public qui consulte ce site est invité à consulter un médecin pour tout problème de santé et soins médicaux personnels.

Cette œuvre est protégée par le droit d'auteur, dans son ensemble et en partie.

© 2020 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-43-0

CR\_FR 2020.2.01 – Mis en ligne le 13 avril 2020

## Préface

Il y a dix-sept ans, lors du drame de l'épidémie de SRAS CoV-1, nous avons décidé d'écrire un bref rapport médical, présentant les données scientifiques accompagnées de mises à jour en temps réel. Après avoir publié trois éditions en 6 mois, un [magazine scientifique](#) a conclu que notre travail sur le SRAS ([www.SARSReference.com](http://www.SARSReference.com)) n'était pas « marrant », mais apportait « beaucoup d'informations ». Lorsque nous avons pris connaissance de la nouvelle épidémie de coronavirus à la mi-janvier 2020, nous avons immédiatement pensé qu'il était opportun de répéter le travail fait sur le SRAS-CoV.

Alors que le COVID-19 (SRAS-CoV-2) semble maîtrisé en Chine, l'épidémie se déplace rapidement vers l'ouest. Ce qui, il y a seulement quelques semaines, semblait un exploit impossible – imposer et appliquer des mesures de quarantaine strictes et isoler des milliards de personnes – est désormais une réalité dans de nombreux pays. L'humanité est confrontée à une maladie jusque-là inconnue, mettant en jeu le pronostic vital des personnes. Les systèmes de santé seront débordés. Il n'existe aucun traitement prouvé et les vaccins ne seront pas disponibles à court terme. Une telle situation nous rappelle la pandémie grip-pale en 1918.

Nous pensons qu'une vision claire de la situation est cruciale en période de surinformation, incluant des dizaines d'articles scientifiques publiés chaque jour, des effets d'annonce sur des centaines d'études planifiées ou déjà en cours, et des communications via les réseaux sociaux incapables de faire la distinction entre des données scientifiques fiables et des rumeurs faisant état de fausses nouvelles. Un travail rigoureux d'analyse de la littérature et des données scientifiques rapportées doit être fait – avec régularité et constance.

Au cours des mois à venir *COVID Reference* publiera des mises à jour régulières et fera état des données scientifiques disponibles avec le plus de cohérence possible.

N'oubliez pas [Science Magazine](#). La situation n'est pas « marrante ».

**Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann**

Le 6 avril 2020

## Coauteurs

### **Thomas Kamradt, M.D.**

Professor of Immunology

President, German Society of Immunology

Institute of Immunology

University Hospital Jena

Leutragraben 3

07743 Jena

[thomas.kamradt@med.uni-jena.de](mailto:thomas.kamradt@med.uni-jena.de)

[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/)

## Contributeurs au projet

*Tous les collaborateurs sont bénévoles.*

### **Alberto Desogus** (Italian)

*Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari*

### **Anisha Gualani Gualani** (Spanish)

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

### **Bruno Giroux** (French)

*M. D.*

### **Georges Mion** (French)

*Professor, M. D.*

*Service d'anesthésie réanimation*

*Hôpital Cochin Paris*

### **Joana Catarina Ferreira Da Silva** (Portuguese)

*Medical student, University of Lisbon*

### **Nicola Desogus** (Italian)

*Neurosurgeon, Brotzu Hospital, Cagliari*

### **Sara Mateus Mahomed** (Portuguese)

*Medical student, University of Lisbon*

### **N. N.** (Chinese)

# Maquette et relecture

**Attilio Baghino**

*Maquette de la couverture*

**Patricia Bourcillier**

*Correctrice-relectrice*



# Sommaire

1. Chronologie 15
2. Épidémiologie 35
  - Transmission 35
  - La pandémie 39
  - Evolution 46
  - Perspectives mondiales 51
  - Références 53
3. Virology 59
4. Immunologie du SARS-CoV-2 67
  - Anticorps protecteurs 68
  - Réponse immunitaire cellulaire 68
  - Antibody disease enhancement* induite par un vaccin 69
5. Diagnostic / Procédures 71
  - Références 71

6. Présentation clinique 77
  - Sémiologie 77
  - Cas asymptomatiques 84
  - Classification clinique 85
  - Pronostic 87
  - Perspective 93
  - Références 93
7. Traitement 99
  1. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral 101
  2. Inhibiteurs d'entrée antiviraux 107
  3. Immunomodulateurs et autres thérapies immunitaires 112
  - Perspectives 116
  - Références 118
8. Formes sévères/ graves de COVID-19 127
9. Comorbidités / Populations à risques 131
10. Pédiatrie et grossesse 133





# 1. Chronologie

## Jeudi 12 décembre

À Wuhan, les responsables de la santé commencent à enquêter sur les patients atteints de pneumonie virale. Ils découvrent que la plupart des patients ont en commun la fréquentation du marché de *Huanan Seafood* connu pour être un lieu de commerce de volailles, chauves-souris, serpents et autres animaux sauvages.

## Lundi 30 décembre 2019

Li Wenliang ([en.wikipedia.org/wiki/Li\\_Wenliang](https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang)), un ophtalmologiste de 34 ans à Wuhan publie, fin décembre, un message sur un groupe WeChat alertant ses collègues médecins d'une nouvelle maladie à coronavirus dans son hôpital. Il signale que sept patients ont présenté des symptômes similaires au SRAS et été placés en quarantaine. Li Wenliang demande à ses amis d'informer leurs familles et conseille à ses collègues de porter un équipement de protection.

## Mardi 31 décembre 2019

La police de Wuhan annonce qu'elle enquête sur huit personnes soupçonnées d'avoir répandu des rumeurs sur une nouvelle épidémie de maladies infectieuses (voir 30 décembre).

La [Wuhan Municipal Health Commission](#) signale 27 patients atteints de pneumonie virale après avoir fréquenté ce marché de *Huanan SeaFood*. Sept patients sont gravement atteints dont les manifestations cliniques consistaient principalement à de la fièvre, et des difficultés respiratoires chez certains d'entre eux. Les radiographies thoraciques objectivaient une infiltration pulmonaire bilatérale. Le rapport conclut que la maladie est évitable et contrôlable. L'OMS en est informée.

## Jeudi 1er janvier

Le marché de *Huanan Seafood* est fermé.

## Vendredi 3 janvier

Li Wenliang est convoqué à un bureau local de sécurité publique de Wuhan pour «propagation de fausses rumeurs». Il est contraint de signer un document dans lequel il reconnaît avoir fait de «faux commentaires» et «perturbé l'ordre social». Li signe une déclaration acceptant de ne plus s'exprimer au sujet de la maladie.

Sur le réseau social Weibo, la police de Wuhan a déclaré avoir intenté une action en justice contre les personnes qui «ont publié et partagé des rumeurs en ligne, avec un impact négatif sur la société». Le lendemain, l'information est reprise par la télévision d'Etat CCTV qui toutefois ne précise pas que les huit personnes accusées de «propagation de fausses rumeurs» sont des médecins.

## Dimanche 5 janvier

L'OMS signale que 44 patients atteints de pneumonie d'étiologie inconnue ont été signalés par les autorités nationales en Chine. Sur les 44 cas signalés, 11 sont gravement atteints tandis que les 33 autres patients sont dans un état stable.  
<https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>

## Mardi 7 janvier

Des responsables chinois annoncent qu'ils ont identifié un nouveau coronavirus (CoV) chez des patients de Wuhan (prépublié 17 jours plus tard: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Les coronavirus sont un groupe de virus à ARN qui causent des maladies chez les mammifères et les oiseaux. Chez l'homme, les vi-

rus corona les plus courants (HCoV-229E, -NL63, -OC43 et -HKU1) circulent en permanence dans la population humaine, provoquant des rhumes, parfois associés à de la fièvre et des maux de gorge, plus fréquents en hiver et au début du printemps. Ces virus se propagent par inhalation de gouttelettes excrétées lorsque des personnes infectées toussent ou éternuent, et en touchant une surface où ces gouttelettes ont été projetées, puis en portant ses mains au visage.

### **Dimanche 12 janvier**

La séquence génétique du nouveau coronavirus a été mise à la disposition de l'OMS. Des laboratoires de différents pays commencent à produire des tests PCR de diagnostic spécifiques. (Le gouvernement chinois rapporte qu'il n'y a aucune preuve claire que le virus passe facilement d'une personne à l'autre.)

Deux jours après avoir présenté une toux, Li Wenliang (voir 30 décembre) est hospitalisé et le diagnostic d'infection au Covid-19 est porté.

### **Lundi 13 janvier**

La Thaïlande signale le premier cas hors de Chine, chez une femme arrivée de Wuhan. Puis le Japon, le Népal, la France, l'Australie, la Malaisie, Singapour, la Corée du Sud, le Vietnam, Taïwan, la Thaïlande et la Corée du Sud signalent des cas au cours des 10 jours suivants.

### **Samedi 18 janvier**

Le Guide de littérature médicale Amedeo ([www.amedeo.com](http://www.amedeo.com)) attire l'attention de plus de 50 000 abonnés sur une étude de l'Imperial College de Londres, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, par Imai et al. Les auteurs estiment qu'«un total de 1 723 cas de 2019-nCoV dans la ville de Wuhan (IC à 95%: 427 - 4 471) ont présenté des symp-

tômes au 12 janvier 2020». Officiellement, seuls 41 cas ont été signalés au 16 janvier.

## **Lundi 20 janvier**

La Chine fait état de trois décès et de plus de 200 infections. Des cas sont désormais également diagnostiqués en dehors de la province du Hubei (Beijing, Shanghai et Shenzhen). Les pays asiatiques commencent à introduire des contrôles obligatoires dans les aéroports de toutes les arrivées des zones à haut risque de la Chine.

## **Jeudi 23 janvier**

Dans une démarche audacieuse et sans précédent, le gouvernement chinois met des dizaines de millions de personnes en quarantaine. Rien de comparable n'a jamais été fait dans l'histoire humaine. Personne ne sait à quel point ce sera efficace.

Tous les événements du Nouvel An lunaire (à partir du 25 janvier) sont annulés.

L'OMS déclare que l'épidémie ne constitue pas encore une urgence publique de portée internationale car il n'y a « aucune preuve » de la propagation du virus en dehors de la Chine.

## **Vendredi 24 janvier**

Au moins 830 cas ont été diagnostiqués dans neuf pays: Chine, Japon, Thaïlande, Corée du Sud, Singapour, Vietnam, Taïwan, Népal et États-Unis.

Zhu et al. publient un rapport complet sur l'isolement d'un nouveau coronavirus différent du MERS-CoV et du SARS-CoV (texte intégral: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Ils décrivent des tests sensibles pour détecter l'ARN viral dans des échantillons cliniques.

Wang et al. publient les caractéristiques cliniques de 41 patients (texte intégral: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)).

Chan et al. décrivent plusieurs pneumonies associées au nouveau coronavirus 2019 dans une même famille indiquant une transmission possible de personne à personne (texte intégral: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

## **Samedi 25 janvier**

Le gouvernement chinois impose les restrictions de voyage à d'avantage de villes dans le Hubei. Le nombre de personnes affectées par les mesures de quarantaine s'élève alors à 56 millions.

Hong Kong déclare un état d'urgence. Les célébrations du Nouvel An sont annulées et les liens avec la Chine continentale limités.

## **Jeudi 30 janvier**

L'OMS déclare le coronavirus comme une urgence mondiale. Entre-temps, la Chine signale 7 711 cas et 170 décès. Le virus s'est maintenant propagé dans toutes les provinces chinoises.

## **Vendredi 31 janvier**

Li Wenliang publie son expérience avec le commissariat de police de Wuhan (voir 3 janvier), ainsi qu'une lettre d'avertissement, sur les réseaux sociaux. Son message devient viral.

L'Inde, les Philippines, la Russie, l'Espagne, la Suède, le Royaume-Uni, l'Australie, le Canada, le Japon, Singapour, les États-Unis, les Émirats arabes unis et le Vietnam confirment leurs premiers cas.

## **Dimanche 2 février**

Le premier décès hors de Chine, un chinois originaire de Wuhan, est signalé aux Philippines. Deux jours plus tard, un décès à Hong Kong est annoncé.

## **Jeudi 6 février**

Li Wenliang, puni pour avoir été le lanceur d'alerte concernant le coronavirus, décède du Covid19. Sa mort déclenche une explosion de colère, de chagrin et d'exigences concernant la liberté d'expression: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

Vendredi 7 février

Hong Kong impose des peines de prison pour quiconque enfreint les règles de quarantaine.

## **Lundi 10 février**

Amedeo lance un service de documentation hebdomadaire sur les coronavirus qui s'appellera plus tard **Amedeo Covid-19**.

## **Mardi 11 février**

Moins de trois semaines après l'introduction de mesures de quarantaine de masse en Chine, le nombre de cas signalés quotidiennement commence à baisser.

L'OMS annonce que la nouvelle maladie infectieuse sera baptisée Covid-19 (**Coronavirus disease 2019**).

## **Mercredi 12 février**

À bord du bateau de croisière Diamond Princess amarré à Yokohama, au Japon, 175 personnes sont infectées par le virus. Au

cours des jours et des semaines suivants, près de 700 personnes seront infectées à bord.

### **Mercredi 19 février**

L'Iran fait état de deux décès dus au coronavirus.

Au stade San Siro de Milan, l'équipe de football de l'Atalanta de Bergame remporte le match de Ligue des Champions contre Valence devant 44 000 supporters italiens et espagnols. Le transport de masse de Bergame à Milan et retour, les heures de liesse ainsi que les festivités dans d'innombrables bars ont été considérés par certains observateurs comme de la « bombe biologique ».

### **Jeudi 20 février**

Un patient dans la trentaine admis à l'unité de soins intensifs (USI) de l'hôpital de Codogno (Lodi, Lombardie, Italie) a été testé positif pour le SRAS-CoV-2. Au cours des prochaines 24 heures, le nombre de cas signalés passe à 36, sans liens avec le patient ou les cas positifs identifiés précédemment. C'est le début de l'épidémie italienne. [jama-network.com/journals/jama/fullarticle/2763188](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188)

### **Dimanche 23 février**

Le carnaval de Venise touche à sa fin et les événements sportifs sont suspendus dans les régions italiennes les plus touchées.

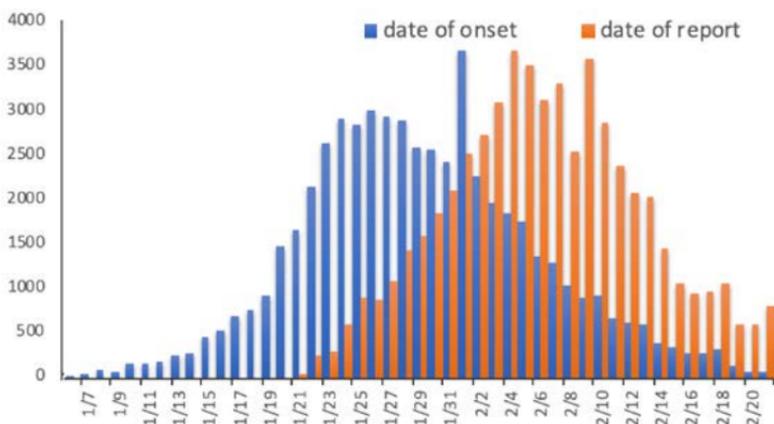
### **Lundi 24 février**

Bahreïn, l'Iraq, le Koweït, l'Afghanistan et Oman signalent leurs premiers cas.

## Mardi 25 février

Le rapport d'une mission conjointe de 25 experts internationaux et chinois est présenté au public. La mission s'est rendue dans plusieurs provinces chinoises différentes. Les résultats les plus importants sont que l'épidémie chinoise a atteint un pic puis un plateau entre le 23 janvier et le 2 février, diminuant régulièrement ensuite.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))



**Figure 1. Cas de Covid-19 en Chine, janvier / février 2020.** Courbes épidémiques par début des symptômes et date de notification le 20 février 2020 pour les cas de COVID-19 confirmés en laboratoire pour toute la Chine. Modifié du rapport de la mission conjointe OMS-Chine sur la maladie de coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 février 2020.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Ce fut la première preuve d'efficacité d'une utilisation contraignante du confinement et de la quarantaine ordonnés par le gouvernement chinois. Malheureusement, les pays européens

n'ayant pas connu l'épidémie de SRAS en 2003, perdaient un temps précieux avant d'appliquer les recommandations de la Chine.

Au cours des 24 heures suivantes, la Norvège, le Danemark, les Pays-Bas, l'Irlande du Nord, l'Estonie, la Roumanie, la Grèce, la Georgie, le Pakistan, la Macédoine du Nord et le Brésil signalent les premiers cas.

### **Mercredi 26 février**

Un président occidental, de peur de voir sa réélection compromise, minimise la menace de la pandémie de coronavirus, en gazouillant: « Faible cote de fausses nouvelles ... font tout leur possible pour rendre le caronavirus [sic] aussi mauvais que possible, y compris si possible les marchés en panique. »  
<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941>

Deux jours plus tard, le même individu invoque le ciel (au lieu de magie): « Ça va disparaître. Un jour, c'est comme un miracle, ça va disparaître. »

### **Vendredi 28 février**

Un examen rapide des cas européens diagnostiqués en dehors de l'Italie du 24 au 27 février révèle que 31 des 54 personnes (57%) ont récemment voyagé en Italie du Nord. Les épidémiologistes se rendent immédiatement compte qu'une situation inhabituelle se développe et informent le gouvernement italien.

### **Samedi 7 mars**

Les données officielles montrent que les exportations chinoises ont chuté de 17,2% au cours des deux premiers mois de l'année.

## **Dimanche 8 mars**

L'Italie impose une quarantaine stricte à 16 millions de personnes dans l'État de Lombardie et dans 14 autres régions du nord.

## **Lundi 9 mars**

L'Italie étend des mesures strictes de quarantaine à l'ensemble du pays de 60 millions d'habitants. Il déclare le territoire italien en «zone de sécurité» avec des mesures strictes de quarantaine. A savoir que toutes les personnes sont invitées à rester chez elles, sauf si elles doivent sortir pour «des raisons valables de travail ou familiales». Les écoles sont fermées.

L'Iran libère 70 000 prisonniers en raison de l'épidémie dans le pays.

## **Mardi 10 mars**

Xi Jinping visite la ville de Wuhan et revendique une victoire provisoire dans la bataille contre Covid-19. Les deux derniers des 16 hôpitaux temporaires de la ville sont fermés.

## **Mercredi 11 mars**

L'OMS déclare que la flambée de coronavirus est une pandémie.

Toutes les écoles de Madrid et des environs, des jardins d'enfants aux universités, sont fermées pendant deux semaines.

## **Jeudi 12 mars**

L'Italie ferme tous les magasins sauf les épiceries et les pharmacies.

En Espagne, 70 000 personnes - à Igualada (région de Barcelone) et dans trois autres municipalités - sont mises en quarantaine

pendant au moins 14 jours. C'est la première fois que l'Espagne adopte des mesures d'isolement pour des municipalités entières.

Le président français, Emmanuel Macron, annonce la fermeture des crèches, des écoles et des universités à partir du lundi 16 mars. Il déclare: «Un principe nous guide pour définir nos actions, il nous guide dès le départ pour anticiper cette crise puis pour la gérer pendant plusieurs semaines, et il doit continuer à le faire: c'est la confiance dans la science. C'est écouter ceux qui savent. » Certains dirigeants d'autres pays auraient également mieux fait d'écouter les scientifiques.

### **Vendredi 13 mars**

Le Premier ministre d'un ancien pays de l'UE introduit la notion d'«immunité collective» comme solution à l'extension de l'épidémie de coronavirus. L'hypothèse choc annoncée est la suivante: accepter que 60% de la population contracte le virus, développant ainsi une immunité collective, et évitant ainsi les manifestations cliniques des futures épidémies de coronavirus. Les chiffres sont effrayants. Sur un peu plus de 66 millions d'habitants, environ 40 millions de personnes pourraient être infectées, dont 4 à 6 millions auraient besoin d'être hospitalisées et 2 millions de soins intensifs. Ainsi donc, environ 400 000 Britanniques pourraient décéder de la pandémie. Le Premier ministre prédit que «beaucoup de familles vont perdre des êtres chers avant l'heure».

### **Samedi 14 mars**

Le gouvernement espagnol met tout le pays sous contrôle, demandant à tous de rester chez eux. Les exceptions comprennent l'achat de nourriture ou de fournitures médicales, se déplacer à l'hôpital, aller au travail ou toute autre urgence.

Le gouvernement français annonce la fermeture de tous les lieux publics «non essentiels» (bars, restaurants, cafés, cinémas, disco-

thèques) après minuit. Seuls les magasins d'alimentation, les pharmacies, les banques, les bureaux de tabac et les stations-service peuvent rester ouverts.

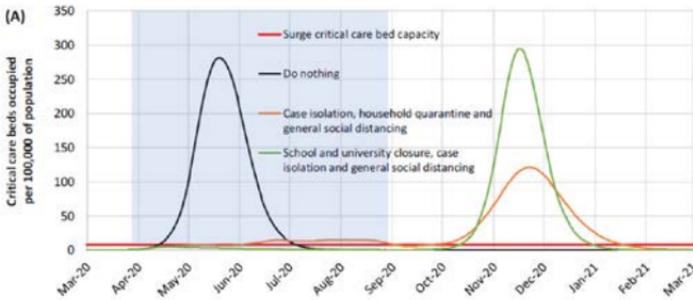
## Dimanche 15 mars

La France appelle 47 millions d'électeurs au scrutin. Le gouvernement et les dirigeants de l'opposition semblent tous deux favorables au maintien des élections municipales. S'agit-il d'un exemple classique d'ingérence inacceptable de la politique des partis dans la saine gestion d'une épidémie meurtrière? Les futurs historiens devront enquêter.

## Lundi 16 mars

**Ferguson et al.** publient une nouvelle étude de modélisation sur les résultats probables au Royaume-Uni et aux États-Unis de la pandémie de COVID-19. En l'absence (peu probable) de mesures de contrôle ou de changements spontanés du comportement individuel, les auteurs s'attendent à ce qu'un pic de mortalité (décès quotidiens) se produise après environ 3 mois. Cela entraînerait 81% de la population américaine, soit environ 264 millions de personnes, à contracter le virus. Parmi ceux-ci, 2,2 millions pourraient décéder, dont 4% à 8% d'Américains de plus de 70 ans. Plus important encore, d'ici la deuxième semaine d'avril, la demande de lits de soins intensifs serait 30 fois supérieure à l'offre.

Le modèle analyse ensuite deux approches: l'atténuation et la suppression. Dans le scénario d'atténuation, le SRAS-CoV-2 continue de se propager à un rythme lent évitant ainsi une saturation des systèmes hospitaliers. Dans le scénario de suppression, des mesures extrêmes de distanciation sociale et de quarantaines à domicile empêcheraient la propagation du virus. L'étude propose également un scénario possible au moment où les mesures de confinement strictes, celles de «rester à la maison», seront levées. Car la perspective est sombre: l'épidémie rebondirait.



**Figure 2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** (par Ferguson et al.)

La France impose des mesures de confinement strictes.

## Mardi 17 mars

Sept millions de personnes dans la région de la baie de San Francisco sont invitées à «s’abriter sur place» et sont interdites de quitter leur domicile, sauf pour les «activités essentielles» (achat de nourriture, de médicaments et d’autres nécessités). La plupart des entreprises doivent fermer. Exceptions: épiceries, pharmacies, restaurants (mets à emporter uniquement et livraison), hôpitaux, stations-service, banques.

## Jedi 19 mars

Pour la première fois depuis le début de l’épidémie de coronavirus, il n’y a eu aucun nouveau cas à Wuhan et dans la province du Hubei.

Le gouverneur californien, Gavin Newsom, ordonne à toute la population californienne (40 millions de personnes) de «rester chez elle». Les résidents ne peuvent quitter leur domicile que pour répondre à des besoins essentiels comme acheter de la

nourriture, aller à la pharmacie ou chez le médecin, rendre visite à des proches, faire de l'exercice.

## **Vendredi 20 mars**

L'Italie signale 6 000 nouveaux cas et 627 décès en 24 heures.

En Espagne, le confinement dû au coronavirus réduit la criminalité de 50%.

La Chine n'a signalé aucun nouveau cas local de coronavirus pendant trois jours consécutifs. Les restrictions sont assouplies, avec un retour à une vie normale. Le monde entier se tourne maintenant vers la Chine. Le virus se propagera-t-il à nouveau?

L'État de New York, aujourd'hui centre de l'épidémie américaine (population: 20 millions d'habitants), déclare un verrouillage général. À partir du dimanche soir (22 mars), les gens ne devraient quitter leur domicile que pour manger, prendre des médicaments et faire de l'exercice en plein air. Les commerces essentiels (épiciers, restaurants avec uniquement mets à emporter ou à livrer, pharmacies et laveries) resteront ouverts.

## **Lundi 23 mars**

Enfin, trop tard pour de nombreux observateurs, le Royaume-Uni met en place des mesures de confinement moins strictes que celles d'Italie, d'Espagne et de France.

La chancelière allemande Angela Merkel se place en quarantaine spontanément après avoir été en contact avec une personne testée positive.

## **Mardi 24 mars**

Sur tous les cas signalés en Espagne, 12% concernent des agents de santé.

Les Jeux olympiques de Tokyo sont reportés à 2021.

L'Inde ordonne un verrouillage à l'échelle nationale. À l'échelle mondiale, trois milliards de personnes sont désormais en lock-down.

### **Mercredi 25 mars**

Après des semaines de mesures de confinement strictes, les autorités chinoises lèvent les restrictions de voyage dans la province du Hubei. Pour voyager, les résidents auront désormais besoin du «code vert» fourni par un système de haute surveillance qui utilise l'application AliPay.

Une jeune femme de 16 ans décède dans le sud de Paris de COVID-19. Elle n'avait eu aucune pathologie sous-jacente

### **Jeudi 26 mars**

Les États-Unis sont désormais le pays avec le plus de cas de coronavirus dans le monde.

Le SARS-CoV-2 se propage à bord du porte-avion USS Theodore Roosevelt.

Par crainte de réactiver l'épidémie, la Chine interdit à la plupart des étrangers d'entrer dans le pays.

### **Vendredi 27 mars**

Le **Premier ministre** et le ministre de la Santé du Royaume Uni sont testés positifs au coronavirus.

Le Lancet publie *COVID-19 and the NHS—“a national scandal”*.

Un article de McMichael et al. décrit un taux de létalité de 33% pour les résidents d'un établissement de soins de longue durée, infectés par le SRAS-CoV-2, dans le comté de King, Washington, États-Unis.

## **Dimanche 29 mars**

En Italie, 50 médecins, dont 50% sont des médecins de famille, sont morts du COVID-19.

The Guardian publie un article demandant si les dénieurs du coronavirus en Amérique ont du sang sur les mains. L'épidémie de SRAS-CoV-2 est le pire échec de renseignement de l'histoire des États-Unis.

## **Lundi 30 mars**

Flaxman S et al. de l'Imperial College COVID-19 et son équipe publient de nouvelles données sur le nombre probable de personnes infectées dans 11 pays européens. Leur modèle suggère qu'au 28 mars, en Italie et en Espagne, 5,9 millions et 7 millions de personnes auraient pu être infectées, respectivement (voir [tableau online](#)). L'Allemagne, l'Autriche, le Danemark et la Norvège auraient les taux d'infection les plus faibles (proportion de la population infectée). Ces données suggèrent également que la mortalité due à l'infection au COVID-19 en Italie pourrait être de l'ordre de 0,4% (0,16% -1,2%). Plus de détails dans *Épidémiology* -> *La Pandémie* -> *Europe* (page 36).

Les villes de Moscou et de Lagos (21 millions d'habitants) sont confinées.

La crise COVID-19 amène certains dirigeants politiques d'Europe de l'Est à envisager une législation leur accordant des pouvoirs extraordinaires, dont une loi votée afin de proroger indéfiniment l'état d'urgence.

## **Mercredi 1er avril**

Le chef des Nations Unies prévient que la pandémie de coronavirus présente la « pire crise » mondiale depuis la Seconde Guerre mondiale.

## Jeudi 2 avril

Dans le monde, plus d'un million de cas sont signalés. Le nombre réel est probablement beaucoup plus élevé (voir l'article de Flaxman du 30 mars).

Les journaux européens publient des articles sur les raisons pour lesquelles l'Allemagne a si peu de décès dus à COVID-19.

## Vendredi 3 avril

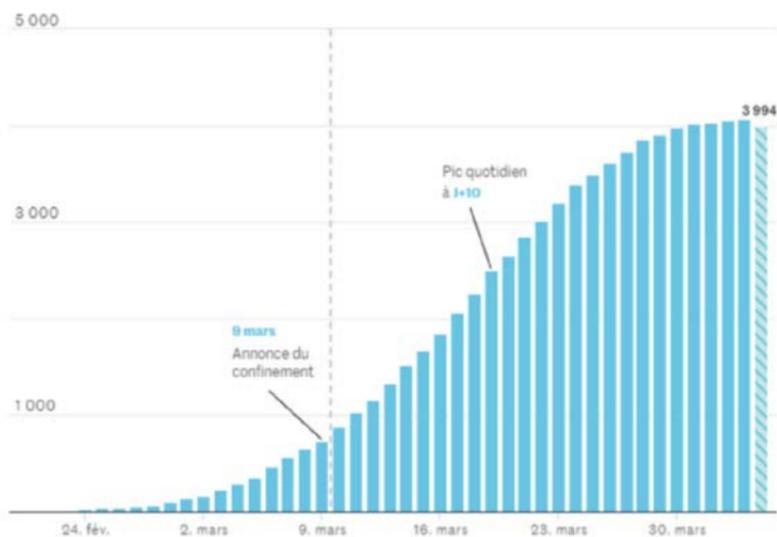
Certains économistes préviennent que le chômage pourrait dépasser les niveaux atteints lors de la Grande Dépression des années 30. Par contre presque tous les gouvernements privilégient de sauver des dizaines ou des centaines de milliers de vies plutôt qu'éviter une récession économique massive. L'humanité serait-elle devenue plus humaine?

Le Monde, le journal français le plus influent, souligne un effet secondaire plus banal de l'épidémie. Comme les coiffeurs sont interdits de travail, les couleurs et les coupes se dégradent. Le journal prédit qu'« après deux mois, 90% des blondes auront disparues de la surface de la Terre ».

## Samedi 4 avril

Des signes d'espoir émergent en Europe. En Italie, le nombre de personnes traitées dans les unités de soins intensifs diminue pour la première fois depuis le début de l'épidémie.

En France, 6 800 patients sont traités dans des unités de soins intensifs. Plus de 500 d'entre eux ont été évacués vers des hôpitaux depuis des zones épidémiques sensibles comme l'Alsace et la région parisienne vers des régions de moindre incidence. Des trains à grande vitesse et des avions spécialement adaptés ont été réquisitionnés.



**Figure 3.** Patients traités dans des unités de soins intensifs en Italie. Pour la première fois depuis le début de l'épidémie, le nombre diminue le 4 avril.

Source: Le Monde

La Lombardie décide qu'à partir du dimanche 5 avril, la population devra porter des masques ou des foulards. Les supermarchés doivent fournir des gants et du gel hydroalcoolique à leurs clients. La Catalogne adopte les mêmes mesures.

Un politicien italien, moins sensible au raisonnement scientifique que certains de ses collègues américains et brésiliens, demande l'ouverture des églises à Pâques (12 avril), déclarant que « la science seule ne suffit pas: le bon Dieu est également nécessaire ». « Bienheureux sont les pauvres d'esprit », comme dit le proverbe français.

En Italie, 80 médecins sont morts de COVID-19. 3 944 personnes du personnel hospitalier sont déclarées infectées.

## Dimanche 5 avril

La Suède est l'un des derniers pays d'Europe à avoir adopté une approche plus souple pour lutter contre l'épidémie. En conséquence, le taux de mortalité est plus élevé qu'en Norvège et au Danemark. Le pays devrait maintenant revoir sa position et limiter les rassemblements publics, fermer les transports, les magasins et les restaurants.

Un chirurgien général américain prévient que son le pays devra faire face à un « Pearl Harbor » la semaine prochaine.

Les États-Unis sont le nouvel épicode de l'épidémie de COVID-19. Au moment de la rédaction de ce rapport (5 avril), plus de 300 000 cas et près de 10 000 décès avaient été signalés, dont près de la moitié à New York et au New Jersey.



## 2. Épidémiologie

Bernd Sebastian Kamps

En décembre 2019, plusieurs patients de Wuhan, en République populaire de Chine, développent une pneumonie et une insuffisance respiratoire rappelant l'épidémie de SRAS en 2003 (WMHC 2019, [www.SARSReference.com](http://www.SARSReference.com)). Début janvier 2020, un nouveau virus est identifié à partir d'échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire et se révèle être un bêtacoronavirus (Zhu N 2020). Entre cet événement et la rédaction de ce chapitre (29 mars), le virus se propage aux quatre coins du monde. Plus de 700 000 cas ont été diagnostiqués, 30 000 personnes sont décédées. Au moment où vous lirez ce chapitre, ces chiffres auront fortement augmenté.

### Transmission

#### Propagation de personne à personne

La transmission des coronavirus se fait par voie aérienne, fécale-orale ou par des « fomites ». (Un fomite est un objet inanimé qui, lorsqu'il est contaminé ou exposé à des agents infectieux tels qu'un virus, peut transmettre une maladie à une autre personne, par exemple des boutons d'ascenseur, des robinets de lavabos, etc. [Cai J 2020]). On suppose que le SRAS-CoV-2 se propage principalement par contact de personne à personne via des gouttelettes respiratoires générées par la toux et les éternuements. Il est incertain si d'autres voies de transmission sont pertinentes sur le plan épidémiologique. Le virus a pu être isolé à partir d'échantillons de cuvettes de W.C. et de lavabos de toilette, ce qui suggère que l'excrétion virale dans les selles pourrait être aussi une voie de transmission (Young 2020, Tang A 2020). La

question des fomites est encore plus un sujet d'inquiétude publique: le SRAS-CoV-2 peut-il se propager via une baguette de pain ou d'articles achetés dans un supermarché? Une étude (van Doremalen 2020) a montré que le virus peut être détecté sous forme d'aérosols jusqu'à trois heures, sur cuivre jusqu'à quatre heures, sur carton jusqu'à 24 heures et sur plastique et acier inoxydable jusqu'à deux à trois jours. D'où les conseils impératifs pour un lavage des mains régulier et soigneux.

La transmission interhumaine du SRAS-CoV-2 a été prouvée en quelques semaines (Chan JF 2020, Rothe 2020). Même des individus asymptomatiques peuvent transmettre le virus et une proportion importante de transmission secondaire se produirait avant même que ne débute la maladie (Nishiura 2020).

Le virus du SRAS-CoV-2 est très contagieux, avec un nombre de reproduction de base  $R$  d'environ 2,5 (Chan JF 2020, Tang B 2020, Zhao S 2020) ( $R$  indique le nombre moyen d'infections qu'un cas peut générer au cours de la période infectieuse dans une population naïve non infectée.)

L'incubation moyenne est d'environ 5 jours (Li Q 2020, Lauer 2020). L'intervalle en série de COVID-19 – défini comme la durée entre un patient-cas primaire présentant des symptômes et un patient-cas secondaire présentant des symptômes – a été estimé entre 5 et 7,5 jours (Cereda 2020). **La transmissibilité du SARS-CoV-2 ne semble pas être moindre dans des conditions de températures élevées et de taux élevés d'humidité (Luo 2020).**

## Propagation nosocomiale

La propagation nosocomiale du virus est bien documentée et semble alimenter l'épidémie. Au cours des 6 premières semaines de l'épidémie en Chine, 1 716 cas ont été confirmés parmi les agents de santé par des tests PCR. Au moins 5 d'entre eux ont décédé (0,3%) (Wu Z 2020). Bien que des mesures de contrôle hospitalières appropriées puissent largement contribuer à em-

pêcher la transmission nosocomiale du SRAS-CoV-2 (Chen VCC 2020), travailler dans un service à haut risque avec des heures de travail plus longues et une hygiène des mains sous-optimale comporte un risque accru d'infection (Ran L 2020). Au début de l'épidémie en Sardaigne, environ la moitié des 200 cas de personnes infectées concernait les gens du personnel hospitalier. À la fin du mois de mars, le personnel médical représentait 12% et 8% des cas d'infections en Espagne et en Italie. La plupart des pays européens ne sont pas préparés à l'épidémie. Au 28 mars, 51 médecins avaient décédé en Italie (dont environ la moitié était des médecins de famille) et cinq en France.

## Établissements de soins de longue durée

Les établissements de soins de longue durée sont des lieux à haut risque de maladies respiratoires infectieuses. Dans un établissement de soins infirmiers qualifié du comté de King, Washington, États-Unis, 167 cas de COVID-19 ont été diagnostiqués en moins de trois semaines après l'identification du premier cas: 101 résidents, 50 personnels de santé et 16 visiteurs (McMichael 2020) (Tableau 1). Parmi les résidents (âge médian: 83 ans), le taux de mortalité était de 33,7%. Les affections chroniques sous-jacentes étaient principalement l'hypertension, les maladies cardiaques et rénales, le diabète sucré, l'obésité et les maladies pulmonaires. L'étude démontre qu'une fois introduit dans un établissement de soins de longue durée, le SRAS-CoV-a le potentiel de se propager rapidement et largement.

Parmi les résidents (âge médian: 83 ans), le taux de mortalité était de 33,7%. Les comorbidités comprenaient l'hypertension, les maladies cardiaques, les maladies rénales, le diabète sucré, l'obésité et les maladies pulmonaires. L'étude démontre qu'une fois introduit dans un établissement de soins de longue durée, le SRAS-CoV-2 a le potentiel de se propager.

**Tableau 1.** Epidémie de COVID dans un établissement de soins de longue durée

	Résidents (N = 101)	Personnel de santé (N = 50)	Visiteurs (N = 16)
Âge médian (extrêmes)	83 (51-100)	43.5 (21-79)	62.5 (52-88)
Femmes (%)	68.3	76	31.2
Hospitalisé (%)	54.5	6.0	50.0
Décédé (%)	33.7	0	6.2
Comorbidités (%)			
Hypertension	67.3	8.0	12.5
Maladie cardiaque	60.4	8.0	18.8
Maladie rénale	40.6	0	12.5
Diabète	31.7	10.0	6.2
Obésité	30.7	6.0	18.8
Maladie pulmonaire	31.7	4.0	12.5

## La prévention

Les masques faciaux fonctionnent-ils? Oui, mais ... Une étude importante de Hong Kong (réalisée en 2013-16) a quantifié le virus dans les gouttelettes respiratoires et les aérosols expirés (Leung 2020). Au total, 111 participants (infectés par un coronavirus saisonnier, la grippe ou le rhinovirus) ont été randomisés pour porter ou pas un simple masque chirurgical. Les résultats suggèrent que les masques pourraient être utilisés par des personnes malades pour réduire la transmission ultérieure. Mais il est important de noter les faibles effectifs: aucun coronavirus saisonnier n'a été retrouvé chez 11 patients portant des masques faciaux, que ce soit dans les gouttelettes ou les aérosols, contre 3 patients gouttelettes positifs et 4 patients aérosols positifs sur 10 sans masque. Des virus grippaux ont été détectés dans 1 et 6 cas dans respectivement les gouttelettes et les aérosols chez 27 patients porteurs des masques faciaux, contre 6 et 8 cas chez 23

patients sans masque. Pour le rhinovirus, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes. Il convient de noter que les auteurs ont également identifié le virus chez certains participants n'ayant pas toussé au cours de 30 minutes de respiration, suggérant la possibilité de transmission par gouttelettes et par aérosols sans signes ou symptômes évidents.

Quant à savoir si les gens devraient porter des masques ou pas, il existe toujours des incohérences dans les directives officielles et les avis d'experts, ce qui sème la confusion parmi le public et les professionnels de la santé (Chan 2020). Cependant, il est prévu qu'après un assouplissement des mesures de verrouillage strictes, le port du masque sera obligatoire dans de nombreux pays.

## La pandémie

L'épidémie de COVID-19 a commencé à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, et s'est propagée en 30 jours du Hubei au reste de la Chine continentale, aux pays voisins (en particulier, la Corée du Sud, Hong Kong et Singapour) et à l'ouest : en Iran, en Europe et sur le continent américain. Les premières flambées massives se sont produites dans des régions aux hivers froids (Wuhan, Iran, Italie du Nord).

## Chine

La propagation à l'échelle nationale dans toutes les provinces en janvier 2020 a été favorisée par les voyageurs au départ de Wuhan avant le festival du printemps chinois (Zhong P 2020).

Dans une étude sur les cas signalés jusqu'au 11 février, parmi 44672 cas confirmés, la plupart étaient âgés de 30 à 79 ans (86,6%), diagnostiqués au Hubei (74,7%) et considérés comme bénins (80,9%) (Wu 2020). Au total, 1 023 décès sont survenus parmi les cas confirmés, pour un taux de mortalité global de 2,3%.

## L'Europe

Il est largement admis que les cas déclarés de COVID-19 ne représentent qu'une fraction des personnes réellement infectées. Un modèle basé sur les décès observés dans 11 pays européens suggère que le nombre des infections avérées est bien supérieur à celui des cas signalés (Flaxman 2020). Selon ce modèle, au 28 mars, en Italie et en Espagne, 5,9 millions et 7 millions de personnes auraient ainsi pu être infectées par le SRAS-CoV-2, respectivement (tableau 2) ; tandis que l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark et la Norvège auraient les taux d'infestation (proportion de la population infectée) les plus faibles.

Les données fournies par Flaxman et al. permettent de bâtir des hypothèses. Si le 28 mars, le nombre de personnes infectées en Italie était d'environ 6 millions (avec un intervalle crédible de 2 à 15 millions) et si l'on admet que 18 jours plus tard, le nombre total de décès en Italie sera d'environ 25 000, la mortalité due à l'infection à COVID-19 pourrait être alors, en Italie, de l'ordre de 0,4% (0,16% -1,2%). Mais de fait, la mortalité réelle pourrait être légèrement plus élevée, car les chiffres de décès actuels sont sans doute sous-évalués. D'autres études séro-épidémiologiques confirmeront ou discréditeront cette hypothèse et exploreront la véritable incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2.

**Table 2.** Estimation de la population infectée le 28 mars 2020.

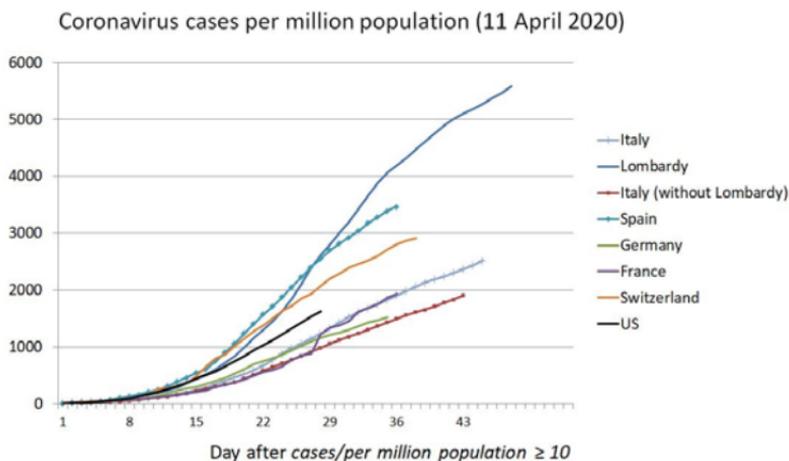
Pays	Pourcentage de la population infectée*	Population infectée*
Autriche	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Belgique	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Danemark	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
France	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)
Allemagne	0.2% (0.28%-1.8%)	166,000 (232,400-1,494,000)
Italie	9.8% (3.2%-26%)	5,919,200 (1,932,800-15,704,000)
Norvège	0.41% (0.09%-1.2%)	21,600 (4,860-64,800)
Espagne	15% (3.7%-41%)	7,035,000 (1,735,300-19,229,000)
Suède	3.1% (0.85%-8.4%)	316,200 (86,700-856,800)
Suisse	3.2% (1.3%-7.6%)	275,200 (111,800-653,600)
Royaume-Uni	2.7% (1.2%-5.4%)	1,798,200 (799,200-3,596,400)

\*mean (95% credible interval)

Données présentées par Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>

## Lombardie et Europe

L'Italie a été le premier pays européen frappé par la pandémie. Une analyse complète du génome des isolats du SRAS-CoV-2 suggère que le virus a été introduit à plusieurs reprises (Giovannetti 2020). Bien que le premier cas local n'ait été diagnostiqué que le 20 janvier, la force de l'épidémie suggère également que le virus circulait depuis plusieurs semaines. Des Milanais se souviennent d'avoir été confrontés à une fréquence inhabituelle de pneumonie parmi leurs connaissances dès la mi-janvier (Dario Barone, communication personnelle).



**Figure 1.** Cas de coronavirus (par million d'habitants) en Italie, en Espagne, en Allemagne, en France et en Suisse. Les données italiennes sont divisées en Lombardie et non-Lombardie.

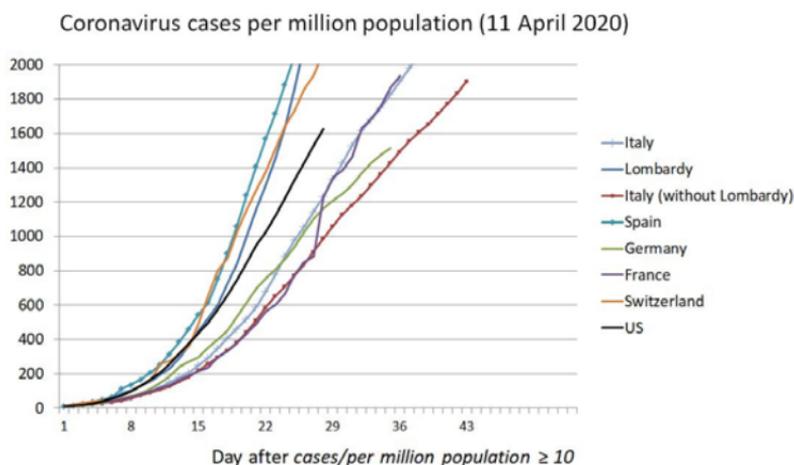
Source: Robert-Koch-Institute, worldometer.info, Johns Hopkins CSSE

La figure 1 montre le nombre de cas de coronavirus par million d'habitants. Le jour 1 de l'axe des x reflète le premier jour de cas par million d'habitants  $\geq 10$  (tableau 2). Les données suggèrent que les épidémies en Espagne, en France et en Allemagne accusent un retard d'environ 10 jours sur l'Italie. La figure 2 fait un zoom sur le tiers inférieur de la figure 1. Il semblerait qu'aucun pays ne sera épargné.

**Tableau 2.** Jour 1: cas  $\geq$  10 par million d'habitants

Région / Pays	Jour 1	Cas	Cas / million population
Lombardie	<b>24 février</b>	126	12.6
Italie (non-Lombardie)	<b>29 février</b>	500	10.0
Italie	<b>27 février</b>	650	10.7
France	<b>7 mars</b>	949	14.2
Espagne	<b>8 mars</b>	673	14.4
Allemagne	<b>8 mars</b>	847	10.2
Suisse	<b>9 mars</b>	102	11.9
États-Unis	<b>15 mars</b>	3553	10.8

On ne sait pas encore pourquoi l'épidémie a pris une dimension si dramatique dans le nord de l'Italie, en particulier en Lombardie, tandis que d'autres régions, en particulier les provinces du sud, sont relativement épargnées. Un événement *super épandeur* pourrait avoir été le match de Ligue des champions entre Atalanta (Bergame et Valence) le 19 février au stade San Siro de Milan. Quarante-quatre mille fans d'Italie et d'Espagne ont assisté à la victoire de 4 à 1 de l'équipe italienne. Le transport de masse de Bergame à Milan et son retour, les heures de cris, ainsi que les festivités suivantes dans d'innombrables bars, ont été considérés par certains observateurs comme une « bombe biologique » du coronavirus. Une explication plus scientifique est que le SRAS-CoV-2 circulait dans le nord de l'Italie depuis le 1er janvier 2020 (Cereda 2020) ; ou au plus tard, à partir du 15 janvier.

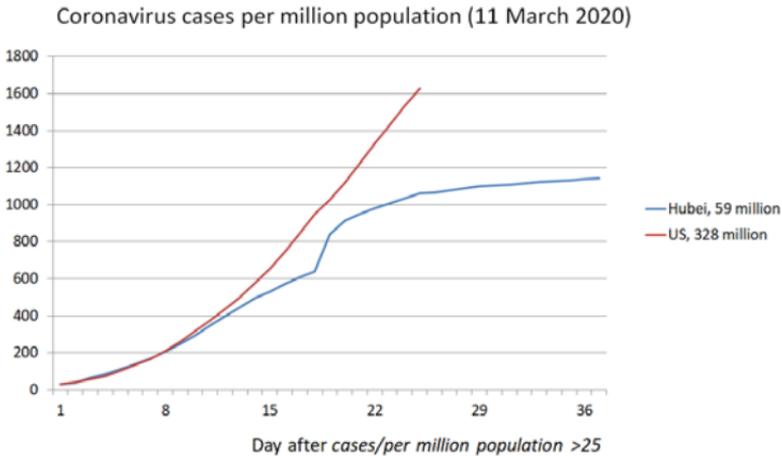


**Figure 2.** Identique à la figure 1, mais coupe en Y à 2000.

Comment pouvait-on manquer le début d'une épidémie aussi importante? Souligner la négligence professionnelle des médecins et des hôpitaux est une position populiste. Pendant la saison annuelle de la grippe, les décès dus au COVID-19 chez les personnes âgées pouvaient facilement être interprétés comme des décès dus à la grippe, alors que propagation rapide dans le groupe d'âge social le plus actif – les jeunes entassés le soir dans les bars, les restaurants et les discothèques – n'aurait pas produit un nombre suffisant de cas cliniques graves, annonciateur d'une catastrophe à venir. Les futures enquêtes sérologiques répondront à la question de savoir pourquoi la Lombardie a été si durement touchée.

## Amérique du Nord

Le nombre de cas aux États-Unis semble lié à une épidémie de type lombarde et sera probablement plus grave que l'épidémie au Hubei, la région la plus touchée de Chine. Jusqu'à présent, seuls quelques États ont déclaré un verrouillage général. New York est actuellement l'épicentre de l'épidémie du pays.



**Figure 3.** Échec du leadership américain. L'épidémie américaine est en passe d'être plus meurtrière que l'épidémie du Hubei, la province chinoise la plus touchée.

## Afrique et Amérique du Sud

Pour l'instant, le nombre de nouveaux cas est encore relativement faible en Afrique et en Amérique du Sud. Une étude a estimé la transmission du SARS-CoV-2 à partir de quatre grandes villes de Chine (Wuhan, Pékin, Shanghai et Guangzhou) (Haider 2020). Du 1er au 31 janvier, 388 287 passagers ont atterri dans 1 297 aéroports de 168 pays ou territoires étrangers. En janvier, le risque de transmission du virus à l'Afrique et à l'Amérique du

Sud semblait encore faible. Cependant, un confinement de trois semaines a également commencé en Afrique du Sud, pays qui, à ce jour, a le plus grand nombre d'infections détectées en Afrique subsaharienne avec plus de 1 000 cas, et deux décès.

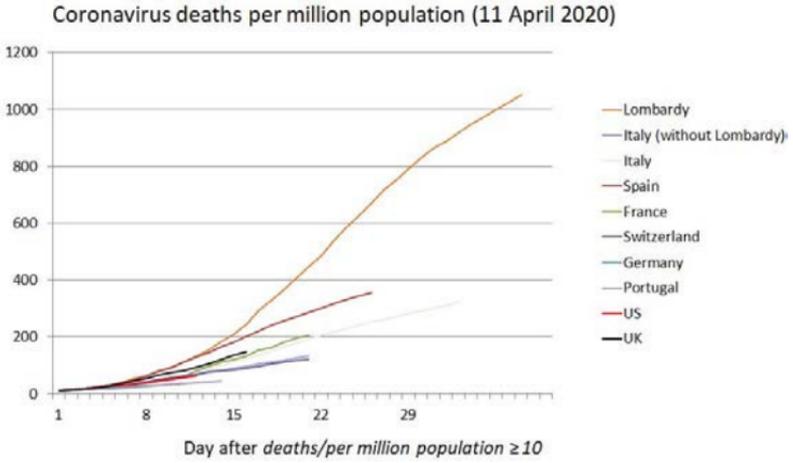
## Evolution

### Evolution du patient

Voir le chapitre *Présentation clinique* -> *Pronostic*, page 87.

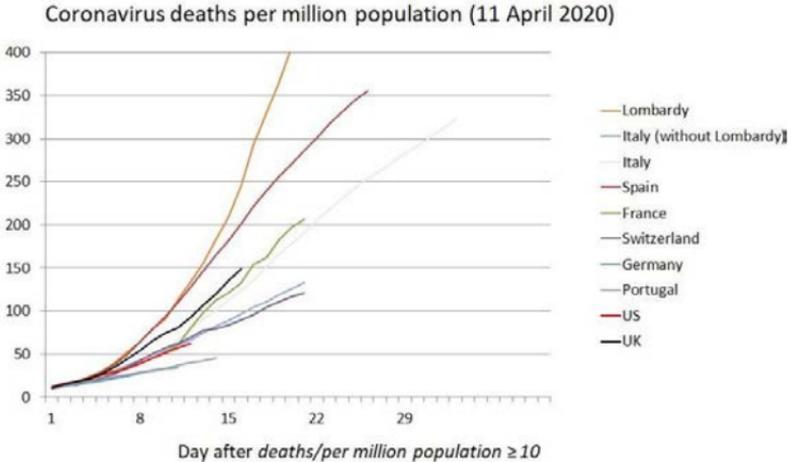
### Evolution par pays

À partir du 23 janvier, la Chine a imposé un verrouillage de la population de Wuhan et plus tard de toute la province du Hubei. Cette étonnante première de l'histoire humaine a réalisé ce que même les spécialistes n'osaient pas rêver: endiguer une épidémie causée par un virus hautement contagieux (Lau 2020). La recette du confinement rigoureux des personnes dans les zones à haut risque est désormais revue et revisitée par les nations du monde entier, chacun y ajoutant des ingrédients plus ou moins efficaces. Trois mois après le début de l'épidémie, les autorités chinoises ont commencé à lever les restrictions de voyage, ramenant lentement la vie à la normale même dans les provinces durement touchées. Dans le même temps, l'épidémie explose aux États-Unis en raison d'un défaut de leadership sans précédent.



**Figure 4.** Décès de coronavirus (par million d'habitants) en Italie, en Espagne, en France, en Suisse et en Allemagne. Les données italiennes sont divisées en Lombardie et non-Lombardie.

Source: Institut Robert Koch, worldometer.info, Johns Hopkins CSSE



**Figure 5.** Identique à la figure 4, mais coupe de l'axe Y à 400.

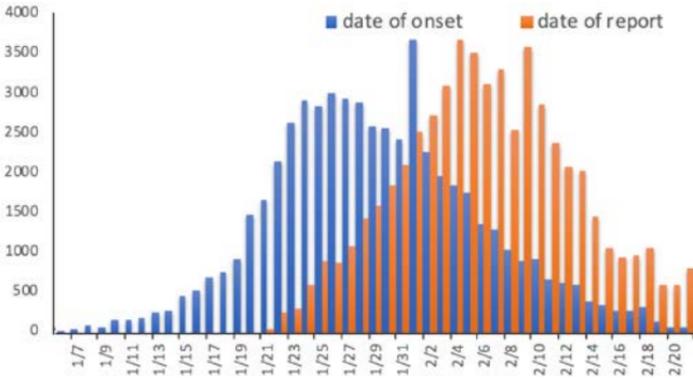
## Evolution de la pandémie

L'avenir d'une épidémie de COVID dépend des mesures adoptées par différents pays et États. En l'absence de toute mesure de contrôle, un pic de mortalité (décès quotidiens) devrait survenir après environ 3 mois. Cela entraînerait « 81% de la population américaine, soit environ 264 millions de personnes, contractant la maladie. Parmi eux, 2,2 millions mourraient, dont 4% à 8% des Américains de plus de 70 ans. » (Ferguson 2020). **Au total, COVID-19 aurait pu provoquer cette année 7 milliards d'infections et 40 millions de morts. (Patrick 2020).**

Certains politiciens ont sérieusement envisagé une telle stratégie de « libération du virus », spéculant sur un juteux retour sur investissement. Après trois mois, lorsque tout le pandémonium aurait pris fin,

- le pays pourrait éviter le drame du ralentissement économique qui a lieu dans les pays où les États ayant opté pour des mesures de confinement strictes, comme l'Italie, l'Espagne, la France, la Californie, l'Etat de New York, l'Inde, pour n'en citer que quelques-uns.
- 70% de la population serait immunisée contre de nouvelles infections par le SRAS-CoV-2 et pourrait envisager la prochaine saison d'hiver avec sérénité. (Pour l'heure, personne ne sait encore combien de temps durerait une telle immunité acquise. Peut-être seulement quelques années. Voir le chapitre *Immunologie du SRAS-CoV-2*, page 49)

À l'autre extrémité du spectre de l'intervention publique, des pays comme l'Italie, l'Espagne et la France ont introduit des mesures de confinement draconiennes, à l'instar de la Chine. Sachant qu'en 8 semaines la Chine a réussi à réduire le nombre de nouvelles infections à moins de 100 cas par jour.



**Figure 6.** Épidémie chinoise en janvier / février 2020. Courbes épidémiques par début de symptôme et date de notification le 20 février 2020 pour les cas de COVID-19 confirmés en laboratoire pour toute la Chine. Modifié du rapport de la mission conjointe OMS-Chine sur la maladie de coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 février 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Au moment de la rédaction de ce texte, le 28 mars, la figure 6 est la figure la plus importante de l'épidémie. Elle prouve que des mesures de confinement rigoureuses sont capables de freiner une épidémie de SRAS-CoV-2. La figure 6 présente les courbes épidémiques COVID-19 chinoises des cas confirmés en laboratoire, par apparition des symptômes (bleu) et – séparément – par date de notification (orange). Les données ont été compilées le 20 février 2020, quatre semaines après le début des mesures de confinement strictes qui comprenaient un verrouillage de près de 60 millions de personnes dans la province du Hubei, ainsi que des restrictions de voyage pour des centaines de millions de citoyens chinois. Les histogrammes bleus montrent que (1) l'épidémie a rapidement augmenté du 10 au 22 janvier, (2) les cas signalés (par date de début des symptômes) ont atteint un sommet et un plateau entre le 23 janvier et le 28 janvier et (3) ont diminué régulièrement par la suite (à l'exception d'un pic signalé le 1er fé-

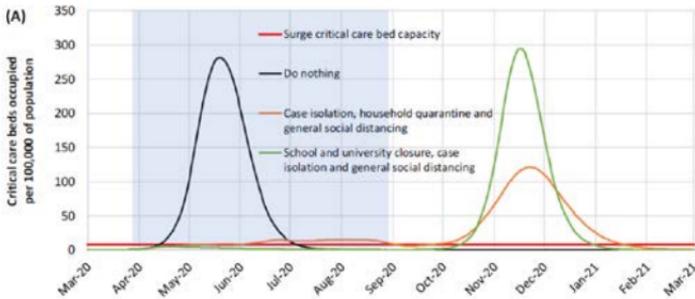
vrier). Sur la base de ces données, nous pouvons espérer à une baisse des cas signalés environ trois semaines après la mise en œuvre de mesures de confinement strictes.

Ainsi, l'Italie devrait voir diminuer à partir du 31 mars le nombre de nouveaux cas signalés quotidiennement, tandis que l'Espagne, la France et l'Allemagne entreraient dans une phase décroissante début avril. Le Royaume-Uni est entré en lockdown trop tard.

**Tableau 3.** Quand devrions-nous nous attendre à ce que le nombre de nouveaux cas signalés de SRAS-CoV-2 diminue?

Pays	Mise en œuvre des mesures de confinement	Baisse attendue du nombre de nouveaux cas signalés
Italie	10 mars	31 mars
Espagne	14 mars	4 avril
France	17 mars	7 avril
San Francisco	19 mars	9 avril
New York	20 mars	10 avril
Allemagne	23 mars	13 avril
Royaume Uni	23 mars	13 avril

La question que tout le monde se pose aujourd'hui est la suivante: combien de temps dureront les effets d'un confinement de trois ou même cinq mois? L'étude susmentionnée (Ferguson 2020) prédit qu'après la levée des mesures de confinement strictes (mesures de distanciation sociale extrême et mise en quarantaine à domicile), l'épidémie rebondira, tout simplement (figure 7).



**Figure 7.** Impact des interventions thérapeutiques pour réduire la mortalité due au COVID-19 et la demande de soins de santé (Source: Ferguson 2020).

L'étude comporte un certain nombre de variables inconnues. Tout d'abord, les gens ont la capacité d'apprendre et de s'adapter. S'il devait y avoir une deuxième « vague » de l'épidémie de coronavirus, il faudrait continuer à interdire tout rassemblement de masse. Autrement dit, pas de Championnat d'Europe de football de l'UEFA 2020 et pas de Jeux olympiques d'été 2020 à Tokyo. Les discothèques, les pubs et tout autre endroit qui, il y a quelques semaines encore, mettaient les gens en contact étroit, seraient fermés jusqu'à nouvel ordre. Dans la vie de tous les jours, chacun prendrait des mesures adéquates en cas de fièvre et de toux et les conseillerait vivement à qui manifeste ces symptômes. Il y aura alors des tests à grande échelle avec une recherche étendue sur les personnes avec lesquelles chacun des patients positifs est entré en contact, suivie de mesures de quarantaine. En somme, sitôt le confinement terminé, le déroulement de la vie quotidienne ne sera plus comme avant.

## Perspectives mondiales

Les prochaines semaines seront intenses. Nous surveillerons, jour après jour, ce qui se passe en Chine alors qu'elle allège prudemment, l'une après l'autre, les mesures de confinement tou-

jours existantes. Et nous attendons avec impatience le pic de l'épidémie italienne, ainsi que son évolution en Espagne, en France, en Allemagne, au Royaume-Uni et dans tous les autres pays du monde qui ont imposé le confinement de leurs populations. Il est certain que nous nous réjouissons lorsque l'ordre de « rester à la maison » cèdera la place à la permission de « sortir à nouveau ». Mais cela n'empêchera pas que nous serons tous éfrayés par la perspective de voir le nombre de nouveaux cas de SRAS-CoV-2 grimper à nouveau.

Dan ce cas, à quoi ressemblerait notre vie prochaine ? À une existence pendulaire avec des périodes de sorties, entrecoupées de périodes de confinement ? Sur le plan économique, cela n'est pas viable. Ce qui vient d'être vécu – l'isolement actuel de l'ensemble de la population pendant des mois – ne peut pas être répété. Une récession inédite provoquerait de graves troubles sociaux qui saperaient toute mesure de confinement.

À moins qu'un médicament ou un vaccin miraculeux ne soit développé et dispensé rapidement en quantités suffisantes, les peuples du monde devront mettre en œuvre des mesures intermédiaires. Certains épidémiologistes spéculent que la « mise en quarantaine de papi et mamie » pourrait être le dernier recours du dilemme COVID. En d'autres termes : seraient mises en quarantaine pendant trois mois toutes les personnes de plus de 60 ans, ainsi que celles qui souffrent de graves problèmes de santé, tandis que les quinquagénaires opèraient pour la prudence en restant à la maison aussi souvent que possible. Admettons que nous laissons le virus se propager librement parmi le reste de la population, à savoir les moins de cinquante ans, on constaterait, au bout de trois mois, que plus de la moitié d'entre eux serait dotée d'anticorps contre le SRAS-CoV-2. L'épidémie prendrait alors fin et Mamie et Papi pourraient finalement sortir de chez eux

La « mise en quarantaine des papis et mamies » est-elle la solution miracle? Nous le saurons peut-être bientôt car certains pays sont tentés de mettre en pratique cette approche. Seulement voilà, quand bien même les personnes de plus de 40 ans seraient mises en quarantaine, il n'est pas dit que la capacité des unités de soins intensifs ne serait pas dépassée. En attendant, toutes les options sont sur la table et sont en cours d'évaluation. Nous marchons sur du sable meuble et mouvant. Dans les semaines à venir, l'humanité devra faire preuve de flexibilité car nous naviguons dans l'incertain. Si nous pouvions faire un voyage dans le futur et regarder en arrière ce qu'il s'est passé avec le COVID-19, nous ne le croirions pas.

## Références

- Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). **Report 11: Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment.** 24 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77646>
- Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients.** *Ann Intern Med.* 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: <https://pubmed.gov/32251511>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1342>
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective.** *Int J Epidemiol.* March 31, 2020. dyaa044, full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044>
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** *Emerg Infect Dis.* 2020

- Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** Infect Control Hosp Epidemiol 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 19;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** Clin Inf Dis 2020, March 31. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** J Med Virol. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** Epidemiol Infect 2020;148: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>

- Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: <https://pubmed.gov/32119825>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** *Clin Infect Dis* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32237672>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** *Vox Sang.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** *J Travel Med.* 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med* 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** *Nature Med* 2020, April 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 2;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an, Jiangsu Province, China.** *JAMA Netw Open.* 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: <https://pubmed.gov/32227177>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med* 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.

- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** *Int J Infect Dis* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** *Science.* 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: <https://pubmed.gov/32241931>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18>
- Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: <https://pubmed.gov/32267544>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574>
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** *J Travel Med* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV).** *Infect Dis Model* 2020;5:248-255. PubMed: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China.** *Science.*

- 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: <https://pubmed.gov/32234804>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). **Report 12: The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression**. 26 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77735>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses**. *J Exp Med*. 2020 May 4;217(5): 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak**. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: <https://pubmed.gov/32170017>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>
- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak**. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. *JAMA*. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore**. *JAMA*. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak**. *Int J Infect*

Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>

Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

### 3. Virology

Les coronavirus se retrouvent à la fois chez les animaux et les humains. Ces virus enveloppés contiennent un seul brin d'ARN. Les virions sont principalement sphériques, avec une glycoprotéine (S) à pointe prononcée intégrée dans l'enveloppe. Les protéines structurales supplémentaires comprennent l'enveloppe (E), la matrice (M) et la nucléocapside (N).

La famille des Coronaviridae comprend quatre genres, alpha, bêta, delta et gammacoronavirus, ainsi que plusieurs sous-genres et espèces. Une analyse phylogénétique des génomes des coronavirus a révélé que le SRAS-CoV-2 est un nouveau membre du genre des bêtacoronavirus, qui comprend également le coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), les coronavirus liés au SRAS des chauves-souris (SARSr-CoV), ainsi que d'autres coronavirus identifiés chez l'homme et diverses espèces animales. La transmission intra- et inter-espèces des CoV et les possibilités de recombinaison génétique contribuent à l'émergence de nouvelles souches de CoV.

Le SARS-CoV-2 est taxonomiquement lié au sous-genre Sarbecovirus avec les CoV du SARS-CoV et celui des chauves-souris (type SARS). Le séquençage génomique a montré que le SARS-CoV-2 était étroitement lié aux bêtacoronavirus détectés chez les chauves-souris, mais distinct du SARS-CoV.

## Références clés sur la taxonomie

Une déclaration de consensus définissant la place du SRAS-CoV-2 (provisoirement nommé 2019-nCoV) dans la famille des Coronaviridae.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed: <https://pubmed.gov/32123347>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Analyse de 56 séquences génomiques de patients distincts, montrant une similitude de séquence élevée (> 99%). Il existe quelques régions génomiques variables, principalement au locus ORF8 (codant pour les protéines accessoires).

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus.** J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: <https://pubmed.gov/32027036>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Séquences génomiques complètes de cinq patients à un stade précoce de l'épidémie, montrant une identité de séquence de 79,6% pour le SRAS-CoV et 96% pour un coronavirus de chauve-souris.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

## Références clés sur l'origine et les hôtes

Examen des caractéristiques génomiques notables du SARS-CoV-2, par rapport aux alpha- et bêtacoronavirus. Aperçu sur l'origine, montrant clairement que ce virus n'est pas une construction de laboratoire ou un virus délibérément manipulé.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature Medicine. Published: 17 March 2020. Fulltext: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

Le SRAS-CoV et le MERS-CoV provenaient probablement de chauves-souris, les deux espèces de coronavirus sautant pour infecter les humains par le biais de différents hôtes intermédiaires.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: <https://pubmed.gov/30531947>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

Les pangolins malais sont-ils des hôtes intermédiaires? Le séquençage métagénomique a identifié des coronavirus associés au pangolin, dont un présentant une forte similitude avec le SRAS-CoV-2 dans le domaine de liaison aux récepteurs.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins.** Nature. 2020 Mar 26. pii: 10.1038/s41586-020-2169-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32218527>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

Cette étude suggère que les espèces de pangolins sont un réservoir naturel de CoV de type SARS-CoV-2. Le Pangolin-CoV était identique à 91,0% et 90,6% au SARS-CoV-2 et au BatCoV RaTG13, respectivement.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.** Curr Biol. 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32197085>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>

## Références clés sur la stabilité et la transmission du virus

Document important sur la stabilité du SRAS-CoV-2 qui était similaire à celui du SARS-CoV-1, indiquant que les différences dans les épidémies résultent probablement d'autres facteurs et que la transmission par aérosols et fomites du SARS-CoV-2 est plausible. Le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur des surfaces pendant plusieurs jours.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

Des travaux importants sur la stabilité du SRAS-CoV-2 montrent que le virus était très stable à 4 ° C (presque aucune réduction au jour 14), mais sensible à la chaleur (70 ° C : inactivation 5 min, 56 ° : 30 min, 37 ° : 2 jours). Cela dépend aussi de la surface : aucun virus infectieux n'a pu être récupéré sur les papiers d'impression et les papiers mouchoirs après 3 heures, sur le bois et le tissu le deuxième jour, sur le verre et les billets de banque le quatrième jour, l'acier inoxydable et le plastique le septième jour. De façon frappante, un niveau détectable de virus infectieux (~0.1% de l'inoculum d'origine) pourrait encore être présent sur la couche externe d'un masque chirurgical au septième jour.

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.** The Lancet Microbe 2020, April 02. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3). Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)

Cette importante étude de Hong Kong (réalisée en 2013-16) a quantifié le virus dans les gouttelettes respiratoires et les aérosols dans l'expiration. Au total, 111 participants (infectés par un coronavirus saisonnier, la grippe ou le rhinovirus) ont été ran-

domisés pour porter ou pas un simple masque chirurgical. Les résultats suggèrent que les masques pourraient être utilisés par des personnes malades afin de réduire la transmission ultérieure. Dans les gouttelettes respiratoires, un coronavirus saisonnier a été détecté dans 3/10 (aérosols: 4/10) échantillons prélevés sans masque facial, mais dans 0/11 (0/11) chez des participants portant des masques faciaux. Des virus grippaux ont été détectés dans 6/23 (8/23) sans masque, contre 1/27 (aérosol 6/27!) avec masques. Pour le rhinovirus, il n'y avait aucune différence significative. Il convient de noter que les auteurs ont également identifié le virus chez certains participants qui n'ont pas toussé du tout au cours de la collecte expiratoire de 30 minutes, suggérant des voies de transmission par gouttelettes et par aérosols de personnes sans signes ou symptômes évidents.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

## Documents clés sur la protéine de pointe et l'entrée de cellules

Identification d'un site de clivage particulier semblable à la furine dans la protéine Spike de SARS-CoV-2, manquant dans les autres CoV de type SARS. Implication potentielle pour le développement d'antiviraux.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade.** Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. PubMed: <https://pubmed.gov/32057769>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>

Ce travail montre comment l'entrée virale se produit. SARS-CoV-2 utilise le récepteur SARS-CoV ACE2 pour l'entrée et la sérine protéase TMPRSS2 pour l'amorçage de la protéine S. De plus, le sérum de patients atteints de SRAS convalescents a neutralisé de façon croisée l'entrée du SRAS-2-S.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

**Plus d'informations sur l'entrée virale et sur la neutralisation croisée (limitée) entre SRAS-CoV et SRAS-CoV-2.**

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: <https://pubmed.gov/32221306>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

**La microscopie cryo-électronique montre comment le SRAS-CoV-2 se lie aux cellules humaines. La première étape de l'entrée virale est la liaison de la protéine virale trimérique à l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine du récepteur humain (ACE2). Les auteurs présentent la structure de l'ACE2 humain en complexe avec une protéine membranaire qu'il chaperonne, B0AT1. Les structures fournissent une base pour le développement de thérapies ciblant cette interaction cruciale.**

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.** Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: <https://pubmed.gov/32132184>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>

**Cristallographie par rayon X de la principale protéase (Mpro, 3CLpro) du SRAS-CoV-2 qui est essentielle pour le traitement des polyprotéines qui sont traduites de l'ARN viral. Un complexe de Mpro et un inhibiteur de protéase  $\alpha$ -cétamide optimisé est également décrit.**

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

Pour élucider l'interaction SRAS-CoV-2 RBD et ACE2 à une résolution / niveau atomique plus élevée, les auteurs ont utilisé la cristallographie aux rayons X. Le mode de liaison était très similaire au SRAS-CoV, plaçant pour une évolution convergente des deux virus. Les épitopes de deux anticorps SRAS-CoV ciblant le RBD ont également été analysés avec le RBD SRAS-CoV-2, fournissant des informations sur la future identification d'anticorps à réactivité croisée.

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor.** Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>

Un travail important sur l'entrée virale, en utilisant une plateforme rapide et rentable qui permet de tester fonctionnellement de grands groupes de virus pour le potentiel zoonotique. Le traitement de la protéase de l'hôte pendant l'entrée virale est une barrière importante pour plusieurs virus de lignée B. Cependant, le contournement de cette barrière permet à plusieurs coronavirus d'entrer dans les cellules humaines via un récepteur inconnu.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: <https://pubmed.gov/32094589>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>

Dans quelle mesure le SRAS-CoV-2 reconnaît-il hACE2? Mieux que les autres coronavirus. Comparé au SARS-CoV et au RaTG13 (isolé des chauves-souris), l'affinité de liaison à l'ACE2 est plus élevée. On décrit des épitopes importants sur le plan fonctionnel dans le RBM du SRAS-CoV-2 qui peuvent potentiellement être ciblés par des anticorps neutralisants.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.** Nature 2020, March 30. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>

## Autres documents clés

**Un modèle de hamster facilement disponible comme outil important pour l'étude de la transmission, la pathogenèse, le traitement et la vaccination contre le SRAS-CoV-2.**

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215622>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>

## 4. Immunologie du SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

À ce jour, on sait malheureusement peu de choses sur les réponses immunitaires développées contre le SRAS-CoV-2. Les plus importantes et les plus urgentes questions posées sont les suivantes:

- Un malade atteint par le Covid-19, et guéri est-il protégé contre une deuxième contamination par le même virus Covid-19 ?
- Si oui, combien de temps dure la protection immunitaire ?
- Quels sont les conditions requises pour acquérir cette protection ?
- Pourquoi les enfants et les jeunes adultes ne semblent développer que des signes et symptômes mineurs lors d'une infection par Covid-19, et pourquoi la maladie est-elle beaucoup plus grave chez les personnes âgées ?
- Comment la réponse immunitaire contre le SRAS-CoV-2 peut-elle contribuer au développement de la maladie ? Y a-t-il des réponses immunitaires délétères pour l'organisme ?
- Y a-t-il des paramètres immunologiques prédictifs du risque de développer une forme grave pour un patient donné ?
- Peut-on développer un vaccin contre le SRAS-CoV-2

A ce jour ces questions sont sans réponse.

## Anticorps protecteurs

En l'absence de données expérimentales ou cliniques pertinentes sur les réponses immunitaires induites par le SRAS-CoV-2, nous ne pouvons faire que des hypothèses, basées sur des expériences antérieures avec d'autres coronavirus endémiques (par exemple 229E ou OC43), les virus SARS-CoV1 et MERS-CoV. Des études expérimentales, sérologiques et séro-épidémiologiques suggèrent fortement que les coronavirus, y compris le SRAS-CoV 1 induisent des anticorps neutralisants et protecteurs. Ces études semblent également indiquer que l'immunité médiée par les anticorps est de courte durée.

## Réponse immunitaire cellulaire

Peu d'informations sont disponibles sur les réponses immunitaires médiées par les cellules T contre les coronavirus. Des données expérimentales émanant d'études *in vivo* portant sur des souris suggèrent que les cellules T de la muqueuse des voies respiratoires pourraient être un facteur de protection significatif. En effet les souris infectées par des coronavirus, y compris le SRAS-CoV1, ne développent pas les symptômes pulmonaires graves caractéristiques du SRAS-CoV1 et du Covid-19. Ces résultats cependant doivent être interprétés avec prudence. L'étude des lymphocytes T de la muqueuse respiratoire chez des humains malades et convalescents est requise pour confirmer ces observations mais difficile à réaliser compte tenu des contraintes liées aux prélèvements.

Ces questions ne sont pas seulement académiques. En effet, la conception rationnelle d'un vaccin est basée sur une connaissance précise de l'immunité protectrice. Tant que nous ignorons les modalités de la réponse immunitaire protectrice vis à vis du Covid-19, le développement du vaccin reste incertain.

## *Antibody disease enhancement* induite par un vaccin

Il n'est pas certain que les réponses immunitaires contre le SRAS-CoV-2 et induites par le vaccin ne soient pas délétères pour le patient. Il existe de nombreuses preuves dans d'autres maladies virales, principalement le virus RS et le virus de la dengue, que certains anticorps peuvent aggraver la maladie au lieu de protéger l'hôte. Bien qu'un *antibody disease enhancement* induit par une vaccination ait été rapporté avec un coronavirus félin, il n'y a actuellement aucune preuve *in vivo* qu'une telle réaction s'observe avec le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2. Cependant, des données *in vitro* obtenues avec des cellules humaines indiquent que certains anticorps pourraient permettre au virus de pénétrer dans les lymphocytes B. *Antibody-dependent enhancement* est sans doute une possibilité qui doit être exclue chez l'homme pour autoriser le développement d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2.

En résumé, une connaissance rapide des mécanismes de la réponse immunitaire de l'organisme contre le SRAS-CoV-2, que celle-ci soit protectrice ou au contraire délétère, est requise avec deux objectifs:

- Identifier les patients à risque de développer une maladie grave
- Développer un ou des vaccins efficaces et sûrs contre ce virus pandémique.

P. S.

Cette version préliminaire sera bientôt complétée.



## 5. Diagnostic / Procédures

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

Ce chapitre sera inclus dans la prochaine édition. Pour l'instant, consultez le texte anglais sur [www.CovidReference.com/diagnosis](http://www.CovidReference.com/diagnosis).

### Références

- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** *Radiology*. 2020 Feb 26:200642. PubMed: <https://pubmed.gov/32101510>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. **Serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>
- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol*. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Full-text: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** *Radiology*. 2020 Mar 10:200823. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA*. 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
- Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32203708>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X)
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.

- Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** J Clin Microbiol. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32132196>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** Ann Intern Med. 2020, March 30. Full-text: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples>
- Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198615>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1>
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020 Feb 19:200432. PubMed: <https://pubmed.gov/32073353>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 24;W1-W2. PubMed: <https://pubmed.gov/32208010>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198501>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** J Infect. 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32092387>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008>
- Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezaezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Feb 28:1-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32108495>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>

- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** *Vox Sang.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32105304>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lee EYP, Ng MY, Khong PL. **COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):384-385. PubMed: <https://pubmed.gov/32105641>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30134-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1)
- Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease.** *Acad Radiol.* 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32204987>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>
- Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 4:1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32130038>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32199493>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: <https://pubmed.gov/32196430>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
- Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance.** *Respirology.* 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: <https://pubmed.gov/16423201>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x>
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32105638>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Petherick A. **Developing antibody tests for SARS-CoV-2.** *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1101-1102. PubMed: <https://pubmed.gov/32247384>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1)
- Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Feb 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32088847>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>
- Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection.** *Clin Infect Dis* 2020, April 2. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>

- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: <https://pubmed.gov/32241023>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377>
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 14;1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32174129>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** J Ultrasound Med. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198775>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
- Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: <https://pubmed.gov/32211755>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32213337>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Vetruigno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19.** Echocardiography. 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32239532>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/echo.14664>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** JAMA. 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** Radiology. 2020 Mar 19;200843. PubMed: <https://pubmed.gov/32191587>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>

- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature*. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** *J Infect*. 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32209385>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** *Radiology*. 2020 Feb 12:200343. PubMed: <https://pubmed.gov/32049601>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>
- Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: <https://pubmed.gov/32232429>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207>
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221523>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221519>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: <https://pubmed.gov/32074444>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>



## 6. Présentation clinique

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Après une durée d'incubation moyenne d'environ 5 jours (intervalle: 2-14 jours), une infection typique au COVID-19 commence par une toux sèche et une fièvre d'intensité moyenne (38–39° C ou 100,5–102,1° F). À un stade plus avancé, les patients peuvent souffrir d'essoufflement, puis nécessiter une ventilation mécanique.

Les résultats de laboratoire incluent une lymphocytopénie. Chez les patients dont l'issue était fatale, les niveaux de D-dimères, de ferritine sérique, de lactate déshydrogénase et d'IL-6 étaient élevés par rapport à ceux des survivants.

Les anomalies prédominantes de la TDM sont des opacités bilatérales, périphériques et basales, en verre dépoli, ou des images de consolidation ou leur association.

Le pronostic de l'infection par le COVID-19 est souvent imprévisible, en particulier chez les patients âgés présentant des comorbidités.

### Sémiologie

#### Période d'incubation

Une analyse groupée de 181 cas confirmés de COVID-19 avec une exposition et des fenêtres d'apparition des symptômes identifiables a estimé la période d'incubation médiane à 5 jours avec un IC à 95% de 4,5 à 5,8 jours (Lauer 2020). Les auteurs ont estimé que 97,5% de ceux qui développent des symptômes le feront dans les 11 jours (8 à 16 jours) suivant l'infection. Moins de 2,5% des personnes infectées présenteront des symptômes dans les 2

jours. Cependant, ces estimations impliquent que, selon des hypothèses prudentes, 1 pour cent des cas développeront des symptômes après 14 jours de surveillance active ou de quarantaine. Une autre analyse de 158 cas confirmés à l'extérieur de Wuhan a estimé une période d'incubation médiane similaire de 5 jours (IC à 95%, 4,4 à 5,6 jours), avec une plage de 2 à 14 jours (Linton 2020). Dans une analyse détaillée de 36 cas liés aux trois premiers groupes de transmission locale circonscrite à Singapour, la période d'incubation médiane était de 4 jours avec une fourchette de 1 à 11 jours (Pung 2020). Dans l'ensemble, la période d'incubation d'environ 4 à 6 jours correspond à celle d'autres coronavirus responsables du SRAS ou du MERS (Virlogeux 2016). Il convient de noter que le délai entre l'exposition et le début de l'infectiosité (période de latence) peut être plus court. Il ne fait aucun doute que la transmission du SRAS-CoV-2 pendant la période d'incubation tardive est possible (Li 2020). Cependant, la proportion dans laquelle les personnes présymptomatiques peuvent transmettre le SRAS-CoV-2 est encore débattue.

## Symptômatologie

Des symptômes cliniques surviennent dans la majorité des cas (pour les symptômes, voir ci-dessous). Dans la plus grande étude publiée à ce jour (Guan 2020, voir les tableaux 1 et 2), la fièvre était le symptôme le plus fréquent, affectant 89 % des cas, avec un maximum médian de 38,3 °C ; seulement 12% avaient une température > 39 °C. L'absence de fièvre semble être un peu plus fréquente que dans le SRAS ou le MERS ; la fièvre à elle seule peut donc ne pas suffire à détecter tous les cas, dans l'optique de la surveillance publique. Le deuxième symptôme le plus courant est la toux, survenant chez environ les deux tiers de tous les patients.

Dans l'étude de Wuhan sur 191 patients hospitalisés avec une infection grave à COVID-19 (Zhou 2020), la durée médiane de la fièvre parmi les survivants était de 12 jours (8-13 jours) et la toux avait persisté pendant 19 jours (IQR 12-23 jours). L'essoufflement est également courant, en particulier dans les cas graves (tableau 2).

**Tableau 1.** Études cliniques, principales caractéristiques

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
N	1 099	73 314	634	191
	Chine	Chine	Japon	Wuhan (Chine)
Age médian	47 (IQR* 35-58)	NA	58	56 (IQR 46-67)
Patients agés	15% (> 65 ans)	12% (> 70 ans)	75% (> 60 ans)	NA
Femmes	42%	NA	49%	38%
Atteintes graves et critiques	16%	19%	NA	NA
Décès	1.4% (15)	2.3% (1 023)	1.1% (7)	28.3%

\* Interquartile range

L'étude de Guan (N Engl J Med) est la plus grande cohorte clinique à ce jour avec 1099 patients relativement bien documentés, admis au 29 janvier dans 552 hôpitaux de 30 provinces chinoises (Guan 2020).

La deuxième étude (Wu 2020) est un rapport du Center for Disease Control chinois, résumant brièvement ce qui s'est passé en Chine au cours des premières semaines et quels groupes de population ont été touchés.

La troisième étude décrit une épidémie survenue à bord du navire de croisière Diamond Princess (Mizumoto 2020).

La quatrième étude rapporte des patients hospitalisés à Wuhan avec une infection COVID-19 sévère, dont le pronostic avait pu être établi (Zhou 2020).

Dans une méta-analyse du COVID-19 dans des articles publiés jusqu'au 23 février, la fièvre (89%), la toux (58%) et la dyspnée (46%) étaient les manifestations cliniques les plus répandues (Rodrigues-Morales 2020). Dans une autre revue générale, les pourcentages correspondants étaient respectivement de 89%, 69% et 22% (Li 2020). Comme le montre le tableau 1, certaines différences entre les cas graves et non graves sont évidentes. Dans l'étude de Wuhan sur des patients atteints d'infection COVID-19 sévère, une analyse multivariée a révélé qu'une fréquence respiratoire > 24 cycles par minute à l'admission était quatre fois plus fréquente chez les non-survivants (63% contre 16%). D'autres études ont révélé des taux d'essoufflement plus élevés et une température > 39°C chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes (Lian 2020).

En revanche, la congestion nasale, la diarrhée, les nausées ou les vomissements ne se rencontrent qu'en faibles pourcentages. D'autres signes d'infection habituels comme une congestion pharyngée, un gonflement des amygdales, une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou une éruption cutanée étaient presque inexistantes. Tous les symptômes ne sont pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel comprend un large éventail d'infections, notamment des troubles respiratoires qui ne peuvent être distingués cliniquement.

### **Anosmie et manifestations atypiques**

Bien que les symptômes des voies respiratoires supérieures tels que la rhinorrhée, la congestion nasale, les éternuements et les maux de gorge soient relativement inhabituels, plusieurs groupes ont récemment signalé l'anosmie et l'hyposmie comme signe précoce (Luers 2020, Gane 2020). Une anosmie isolée peut survenir fréquemment et doit être considérée comme un symptôme important.

Dans une série de cas en Chine, 12/38 patients (32%, plus fréquents dans les cas graves) présentaient des manifestations ocu-

lares compatibles avec la conjonctivite, y compris une hyperémie conjonctivale, une chimiose, une épiphora ou une augmentation des sécrétions. Deux patients ont eu des résultats positifs de PCR sur des écouvillons conjonctivaux (Wu 2020).

D'autres présentations cliniques nouvelles et inhabituelles sont apparues au cours de la pandémie actuelle. Il existe des rapports de cas de symptômes non spécifiques, en particulier dans la population âgée, soulignant la nécessité de tests approfondis dans cette pandémie (Nickel 2020). Il existe également des preuves d'effets indésirables directs et indirects du SRAS-CoV-2 sur le cœur et en particulier chez les patients ayant une pathologie cardiaque active (Bonow 2020). Chez les patients présentant ce type de comorbidités, COVID-19 doit être envisagé dans le cadre du diagnostic différentiel, et ce même en l'absence de fièvre ou de toux (Fried 2020, Inciardi 2020).

## Résultats de laboratoire

Les résultats de laboratoire les plus évidents dans la grande étude de cohorte de Chine (Guan 2020) sont présentés dans le tableau 2.

À l'admission, une lymphocytopénie était présente chez 83% des patients, une thrombocytopénie chez 36% et une leucopénie chez 34%. Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive a été élevée à des niveaux modérés ; des taux élevés d'alanine aminotransférase et de D-dimères étaient moins fréquents. La plupart des patients avaient une procalcitonine normale à l'admission.

**Tableau 2.** Pourcentage de symptômes dans la cohorte la plus importante à ce jour (Guan 2020). La gravité de la maladie a été classée selon les directives de l'American Thoracic Society (Metlay 2019).

Symptômes cliniques	Total	Symptômes sévères	Symptômes modérés
Fièvre	88,7	91,9	88,1
Toux	67,8	70,5	67,3
Fatigue	38,1	39,9	37,8
Expectorations	33,7	35,3	33,4
Essoufflement	18,7	37,6	15,1
Myalgies ou arthralgies	14,9	17,3	14,5
Maux de gorge	13,9	13,3	14,0
Céphalées	13,6	15,0	13,4
Frissons	11,5	15,0	10,8
Nausées ou vomissements	5,0	6,9	4,6
Congestion nasale	4,8	3,5	5,1
Diarrhée	3,8	5,8	3,5
<b>Images radiographiques</b>			
Anomalies radiothoracique	59,1	76,7	54,2
Anomalies scanner	86,2	94,6	84,4
<b>Biologie</b>			
GB < 4000 / mm <sup>3</sup>	33,7	61,1	28,1
Lymphocytes < 1500 / mm <sup>3</sup>	83,2	96,1	80,4
Plaquettes < 150000 / mm <sup>3</sup>	36,2	57,7	31,6
Protéine C réactive ≥ 10 mg/L	60,7	81,5	56,4
LDH ≥ 250 U/L	41,0	58,1	37,1
AST > 40 U/L	22,2	39,4	18,2
D-dimères ≥ 0,5 mg/L	46,6	59,6	43,2

- Les patients atteints d'un tableau sévère présentaient des anomalies biologiques plus importantes (y compris lymphocytopenie et leucopenie) que ceux atteints de symptômes modestes. Cela a également été observé dans une grande étude rétrospective de patients hospitalisés à Wuhan où le nombre de lymphocytes et de leucocytes était significativement plus faible chez les non-survivants. Chez ces der-

niers, les niveaux de D-dimères, de ferritine sérique, de troponine cardiaque I à haute sensibilité, de lactate déshydrogénase et d'IL-6 étaient également fort élevés par rapport à ceux des survivants (Zhou 2020). Les D-dimères en particulier semblaient avoir une valeur pronostique. Dans l'étude de Wuhan, tous les patients survivants avaient des D-dimères peu élevés durant l'hospitalisation, tandis que les niveaux chez les non-survivants avaient tendance à augmenter fortement au 10<sup>ème</sup> jour. En analyse multivariée, des D-dimères > 1 µg / mL étaient la seule variable biologique significativement associée au décès, avec un rapport de cotes de 18 (3-129, p = 0,003). Toutefois, les D-dimères sont d'ores et déjà également associés à la mortalité des patients atteints de septicémie. Car l'étude de Wuhan montre que beaucoup de patients sont morts de septicémie.

En plus des D-dimères, une méta-analyse de 341 patients a révélé que les niveaux de troponine cardiaque I n'étaient significativement augmentés que chez les patients atteints de COVID-19 sévère (Lippi 2020). Il reste à voir si les niveaux de troponine peuvent être utilisés comme facteur pronostique. Dans une autre étude observationnelle rétrospective de 69 patients atteints de COVID-19 sévère, la diminution des niveaux d'interleukine-6 (IL-6) était étroitement liée à l'efficacité du traitement, tandis que son augmentation indiquait une exacerbation de la maladie. Les auteurs ont conclu que les variations des niveaux d'IL-6 peuvent être utilisées comme marqueur dans la surveillance des patients atteints de COVID-19 sévère (Liu 2020).

Les retentissements immunologiques du COVID-19 ont été rapportés dans deux études rétrospectives portant sur 21 et 44 patients séronégatifs pour le VIH et atteints de COVID-19, mettant en évidence une diminution significative des lymphocytes T CD4+ chez presque tous les patients, avec une baisse plus prononcée à moins de 200 cellules T CD4+ / µl dans les cas graves

(Chen 2020, Quin 2020). Il existe également des indices provenant d'une étude plus large sur le SRAS-CoV2, montrant une lymphopénie prolongée avant de revenir à la normale après cinq semaines, avec le nombre minimum moyen de lymphocytes T CD4+ à 317 cellules /  $\mu$ l (He 2005). Cependant, jusqu'à présent, il n'est pas possible de donner une signification clinique à ces observations.

## Résultats radiologiques

Les principaux résultats de la radiographie pulmonaire et du scanner thoracique sont ceux d'une pneumonie atypique. Les anomalies prédominantes sont des opacités bilatérales, périphériques et basales en verre dépoli, une consolidation ou les deux (Pan 2020). Les résultats radiologiques sont décrits plus en détail dans le chapitre Diagnostic.

## Cas asymptomatiques

Lors de l'examen des patients asymptomatiques, il est important de pouvoir distinguer ceux chez qui l'infection est encore trop précoce pour être symptomatique et ceux qui resteront asymptomatiques pendant toute la durée de l'infection. Les patients asymptomatiques, comme on sait, peuvent transmettre le virus (Bai 2020, Rothe 2020). Dans une étude du nord de l'Italie, les charges virales dans les écouvillons nasaux entre les sujets asymptomatiques et symptomatiques ne différaient pas significativement, suggérant le même potentiel de transmission du virus (Cereda 2020). Lors d'une éclosion dans un établissement de soins de longue durée, 13/23 résidents testés positifs étaient asymptomatiques ou présymptomatiques le jour du test (Kimball 2020)

Alors que les médecins doivent être conscients de l'importance des cas asymptomatiques (Bai 2020), leur vrai pourcentage est difficile à évaluer. Les meilleures données proviennent proba-

blement des 3600 personnes à bord du navire de croisière Diamond Princess (Mizumoto 2020) qui sont devenues les acteurs involontaires d'une « expérience bien contrôlée » où les passagers et l'équipage constituaient une cohorte homogène. En raison de conditions d'hygiène insuffisantes, plus de 700 personnes ont été infectées alors que le navire avait été mis en quarantaine dans le port de Yokohama, au Japon, pendant plusieurs semaines. Après des tests systématiques, 328 (52%) des 634 premiers cas confirmés se sont révélés asymptomatiques. Compte tenu de la variation de la période d'incubation entre 5,5 et 9,5 jours, les auteurs ont calculé la véritable proportion asymptomatique à 18% (Mizumoto 2020).

Sur un total de 565 citoyens japonais évacués de Wuhan, le ratio asymptomatique était estimé à 42% (Nishiura 2020). Dans une autre étude portant sur 55 patients asymptomatiques avec un SRAS-CoV-2 confirmé, la majorité était d'âge moyen et avait été en contact étroit avec des membres d'une famille infectés (Wang 2020).

Ensemble, ces études préliminaires indiquent qu'environ 20 à 40% de tous les sujets infectés par COVID-19 peuvent être asymptomatiques.

Les patients asymptomatiques peuvent transmettre le virus (Bai 2020, Rothe 2020). Dans une étude du nord de l'Italie, les charges virales dans les écouvillons nasaux entre les sujets asymptomatiques et symptomatiques ne différaient pas significativement, suggérant le même potentiel de transmission du virus (Cereda 2020).

## Classification clinique

Il n'y a pas de classification clinique largement acceptée ou valide pour le COVID-19. La plus grande étude clinique a établi une distinction entre les cas graves et les cas non graves (Guan 2020), selon les recommandations de diagnostic et de traitement pour

les adultes atteints de pneumonie communautaire, publiées par l'American Thoracic Society et l'Infectious Diseases Society of America (Metlay 2019). Dans ces définitions validées, les cas graves incluent soit un critère majeur, soit trois critères mineurs ou plus. Les critères mineurs sont une fréquence respiratoire  $> 30$  respirations / min, un rapport  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 250$ , des infiltrats multilobaires, une confusion / désorientation, une urémie, une leucopénie, une faible numération plaquettaire, une hypothermie, une hypotension nécessitant une réanimation liquidienne agressive. Les critères majeurs comprennent le choc septique avec nécessité de vasopresseurs ou l'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

Certains auteurs (Wang 2020) ont utilisé la classification suivante comprenant quatre catégories :

1. Cas bénins : les symptômes cliniques étaient légers sans pneumonie à l'imagerie
2. Cas courants : fièvre et autres symptômes respiratoires avec pneumonie à l'imagerie
3. Cas graves : comprenant l'un des symptômes suivants : détresse respiratoire, hypoxie ( $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ), analyse anormale des gaz du sang : ( $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg,  $\text{PaCO}_2 > 50$  mm Hg)
4. Cas critiques : répondant à l'une des situations suivantes : Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, choc, accompagné d'une autre défaillance d'organe nécessitant une surveillance et un traitement en soins intensifs.

Dans le rapport du CDC chinois, l'estimation de la gravité de la maladie a utilisé pratiquement les mêmes catégories (Wu 2020) bien que les items 1 et 2 aient été combinés. Selon le rapport, il y avait 81% de cas légers et modérés, 14% de cas graves et 5% de cas critiques. Il existe des rapports préliminaires de l'Institut national italien de la santé, faisant état de 25% de cas graves et

de 5% de cas critiques (Livingston 2020). Cependant, ces chiffres surestimeraient fortement la charge de morbidité, étant donné le très faible nombre de cas diagnostiqués en Italie à l'époque.

## Pronostic

Nous sommes confrontés à un nombre croissant de cas graves et mortels dans la pandémie actuelle. Les deux questions cliniques les plus fréquemment posées sont 1. Combien de patients ont-ils subi des traitements intensifs voire une évolution mortelle de leur infection à COVID-19 ? 2. Combien de personnes restent-elles asymptomatiques ?

## Taux de létalité

Les taux de létalité (TL) sont difficiles à évaluer dans une pandémie aussi dynamique. Le TL peut être biaisé à la hausse par une sous-déclaration des cas et à la baisse par un suivi insuffisant ou des résultats inconnus. Une tendance à la baisse pourrait également indiquer une amélioration de la surveillance épidémiologique. La mortalité liée au COVID-19 est probablement surestimée et, en particulier, les premières estimations sont susceptibles d'incertitude quant aux infections asymptomatiques ou subcliniques et à plusieurs biais, notamment les biais de détection, de sélection ou de notification (Niforatos 2020).

Il ne suffit pas de diviser le nombre de décès par le nombre total de cas confirmés (28 mars, Italie : 10,8%, Espagne : 8,2%, Corée du Sud : 1,5%, Allemagne : 0,8%). Le tableau est beaucoup plus complexe et ces calculs simples ne reflètent probablement pas la mortalité réelle dans un pays sans prendre en compte trois autres problèmes:

1. Les politiques (et capacités) de test dans un pays. Moins vous testez de personnes (uniquement les patients symptomatiques, uniquement ceux présentant des symptômes graves), plus la mortalité est élevée.

2. Âge de la population. Le Japon ou l'Italie ont des pourcentages plus élevés de personnes âgées que les autres pays. Si les sites à haut risque, tels les maisons de retraite, sont touchés, le nombre de décès dans le pays augmentera considérablement. A titre d'exemple, une seule contamination à Washington a causé 34 décès parmi 101 résidents d'un établissement de soins de longue durée (McMichael 2020) – c'est exactement le même nombre de cas de décès que l'Australie a notifié dans tout le pays le 4 avril, parmi un total de 5 635 cas confirmés de COVID-19.

3. Stade de l'épidémie. Certains pays ont connu une croissance précoce de l'épidémie, d'autres ont connu ou connaissent encore un retard de quelques jours ou semaines. Les taux de mortalité ne reflètent que le taux d'infection de 2-3 semaines auparavant. Dans la grande étude rétrospective de Wuhan, le délai entre le début de la maladie et le décès était de 19 jours (IQR 15-22 jours).

Le rapport de synthèse du CDC chinois a trouvé un taux de mortalité de 2,3%, représentant 1023 cas parmi 44672 cas confirmés (Wu 2020). La mortalité est nettement plus fréquente chez les personnes âgées. Chez les patients âgés de 70 à 79 ans, le taux de létalité (TL) était de 8,0% et chez les personnes de 80 ans et plus, de 14,8%. Le TL était également élevé chez les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires (10,5%), de maladies respiratoires chroniques (6,3%) d'hypertension (6,0%) et de cancer (5,6%). Parmi 1 716 agents de santé, 15% des cas confirmés ont été classés comme graves ou critiques et 5 décès ont été observés.

Une analyse approfondie plus récente de 48 557 cas et 2 169 décès à l'épicentre de Wuhan a révélé des taux plus bas (Wu 2020). Les auteurs ont estimé un risque global de létalité symptomatique (la probabilité de mourir après avoir développé des symptômes) de seulement 1,4% (0,9-2,1%). Comparativement aux personnes âgées de 30 à 59 ans, celles de moins de 30 ans et de plus de 59 ans étaient 0,6 (0,3-1,1) et 5,1 (4,2-6,1) fois plus susceptibles

de mourir après avoir développé des symptômes (Wu 2020). D'autres groupes ont confirmé ces taux plus bas (Verity 2020).

Encore une fois, les données les plus valables semblent provenir du Diamond Princess. Au 19 mars, le nombre total de personnes infectées atteignait 712, et 9 patients sont décédés de la maladie, entraînant un TL de 1,3%. Cependant, ce taux peut encore augmenter car au moins 14 patients étaient dans un état grave (Moriarty 2020). Si tous les patients gravement malades au dernier suivi décédaient, cela entraînerait un TL de 3,2%. D'un autre côté, environ 75% des patients du Diamond Princess étaient âgés de 60 ans ou même plus, beaucoup d'entre eux dans les 80 ans, ce qui suggère que le risque dans la population «générale» pourrait être plus faible.

## Facteurs de risque de maladie grave

Depuis le début de l'épidémie, l'âge avancé a été identifié comme un facteur de risque important de gravité de la maladie (Huang 2020, Guan 2020). À Wuhan, il y avait une dépendance claire et considérable à l'âge des risques d'infections symptomatiques (sensibilité) et du pronostic (décès) (Wu 2020). Selon l'Institut national italien de la santé, une analyse des 2 003 premiers cas de décès, l'âge médian était de 80 ans (IQR 74,3-85,9). Seulement 17 (0,8%) avaient 49 ans ou moins et 88% avaient plus de 70 ans (Livingston 2020). Plus récemment, une autre étude importante avait mis en évidence la gravité du COVID-19 chez les personnes âgées (McMichael 2020). Lors d'une éclosion signalée dans le comté de King / Washington, un total de 167 cas confirmés ont été observés chez 101 résidents (âge médian de 83 ans) d'un établissement de soins de longue durée, chez 50 agents de santé (TS, âge médian de 43 ans), et 16 visiteurs. Le taux de létalité pour les résidents était de 33,7% (34 sur 101) et de 0% chez les TS.

Outre l'âge avancé, plusieurs facteurs de risque ont été évalués dans la pandémie actuelle. Dans la plus grande étude clinique à

ce jour, certaines comorbidités telles que l'hypertension ont été identifiées comme les principaux facteurs de risque de maladie grave et de décès (tableau 3).

D'autres ont confirmé un taux plus élevé pour les patients présentant des comorbidités telles que l'hypertension ou le diabète. Dans l'analyse multivariée des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère, cependant, aucune comorbidité n'est restée significativement associée au résultat (Zhou 2020).

**Tableau 3.** Âge et comorbidités dans le document NEJM (Guan 2020)

	Total	Symptomatologie grave	Symptomatologie modérée
Age > 65 ans	15,1	27,0	12,9
Age < 50 ans	56,0	41,7	58,7
Non fumeur	85,4	77,9	86,9
Fumeur ou Ancien fumeur	14,5	22,1	13,1
BPCO	1,1	3,5	0,6
Diabète	7,4	16,2	5,7
Hypertension	15,0	23,7	13,4
Coronaropathie	2,5	5,8	1,8
Maladie cérébrovasculaire	1,4	2,3	1,2
Hépatite B	2,1	0,6	2,4
Cancer	0,9	1,7	0,8
Insuffisance rénale chronique	0,7	1,7	0,5
Déficit immunitaire	0,2	0	0,2

BPCO . Bronchopathie chronique obstructive

Dans une autre cohorte rétrospective de 487 patients COVID-19 dans la province chinoise du Zhejiang avec des données cliniques détaillées, les cas graves étaient également plus âgés et plus sou-

vent masculins. Les cas graves avaient une incidence plus élevée d'hypertension, de diabète, de maladies cardiovasculaires et de tumeurs malignes, et moins d'exposition à la zone épidémique, mais des membres de la famille plus souvent infectés. Dans une analyse multivariée, l'âge avancé (OR 1,06, IC à 95% 1,03–1,08,  $p < 0,001$ ), le sexe masculin (OR 3,68, IC à 95% 1,75–7,75,  $p = 0,001$ ) et la présence d'une hypertension (OR 2,71, 95% CI 1,32–5,59,  $p = 0,007$ ) étaient indépendamment associés à une maladie grave à l'admission, indépendamment de l'ajustement du délai d'admission (Shi 2020). Parmi 1 590 patients hospitalisés de Chine continentale, après ajustement de l'âge et du statut tabagique, des bronchopathies chroniques obstructives (BPCO ; risque relatif (RR) de 2,7, IC 95% 1,4-5,0), diabète (RR 1,6, IC 95% 1,03-2,5), hypertension (RR 1,6, 95% IC 1.1-2.3) et la malignité (RR 3,5, IC 95% 1,6-7,7) ont été identifiés comme facteurs de risque. (Guan 2020).

Comme le montre le tableau 3, il y avait un taux légèrement plus élevé de fumeurs actifs chez les patients atteints d'une symptomatologie grave. Pourtant, dans une méta-analyse de 5 études portant sur 1 399 patients, aucune association significative n'a pu être trouvée entre le tabagisme actif et la gravité du COVID-19 (Lippi 2020). D'autres auteurs ont également souligné que les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur l'association de la sévérité du COVID-19 au statut tabagique (Berlin 2020).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur l'effet délétère des comorbidités, en particulier en ce qui concerne le système rénine-angiotensine (SRA). L'hypertension, les maladies cardiovasculaires et le diabète ont en partage une anomalie du SAR sous-jacente qui peut s'avérer cliniquement pertinente. En particulier, l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est dérégulée (augmentée) dans les maladies cardiovasculaires (Hanff 2020). Comme l'entrée des cellules du SRAS-CoV-2 dépend de l'ACE2 (Hoffmann 2020), une augmentation des ni-

veaux d'ACE2 peut augmenter la virulence du SRAS-CoV-2 dans les poumons et le cœur. Un groupe d'experts interdisciplinaires a étudié la pertinence, les risques et les avantages d'inhibiteurs du Système Renine Angiotensine (SRA) tels les inhibiteurs de l'Enzyme de conversion à l'Angiotensine (ECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (Sartans) contre le COVID-19. Ces agents devraient faire l'objet d'études jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles (Vaduganathan 2020). Récemment, la première étude clinique n'a rapporté aucun effet délétère d'inhibiteurs du SRA dans COVID-19. Parmi 42 des 417 patients admis à l'hôpital de Shenzhen avec un traitement anti-hypertenseur, les patients recevant ces médicaments avaient un taux de maladies graves plus faible que ceux qui n'en avaient pas (5/17 par rapport à 12/25) et un taux faible d'IL-6 dans le sang périphérique (Meng 2020).

## Des systèmes de santé surchargés

La mortalité peut également être plus élevée dans les situations où les hôpitaux ne sont pas en mesure de prodiguer des soins intensifs à tous les patients qui en ont besoin, en particulier l'assistance respiratoire. La mortalité serait donc également corrélée au fardeau des systèmes de soins de santé. Les données préliminaires montrent des disparités claires de taux de mortalité entre Wuhan (> 3%), les différentes régions du Hubei (environ 2,9% en moyenne) et entre les autres provinces de Chine (environ 0,7% en moyenne). Les auteurs ont postulé que cela est probablement lié à l'escalade rapide du nombre d'infections autour de l'épicentre de l'épidémie, qui a entraîné une insuffisance des ressources en soins de santé, affectant ainsi négativement le pronostic des patients au Hubei, alors que cela n'était pas encore le cas dans d'autres parties de la Chine (Ji 2020). Une autre étude a estimé le risque de décès à Wuhan à 12% dans l'épicentre et à environ 1% dans d'autres zones plus légèrement touchées (Mizumoto 2020).

Le cauchemar des ressources insuffisantes est actuellement la réalité dans le nord de l'Italie. En Italie, le 15 mars, le nombre cumulé de décès a dépassé pour la première fois celui des admissions dans les unités de soins intensifs - signe clair d'un effondrement du système de santé. D'autres pays ou régions seront bientôt confrontés à la même situation.

## Perspective

Au cours des prochains mois, les études sérologiques donneront une image plus claire du nombre réel de patients asymptomatiques et de ceux présentant des symptômes inhabituels. Plus important encore, nous devons en savoir plus sur les facteurs de risque de maladie grave, afin d'adapter les stratégies de prévention. L'âge n'est pas le seul facteur de risque. Les mécanismes précis de la façon dont les comorbidités (et les comédications) peuvent contribuer à un risque accru d'évolution vers une symptomatologie grave doivent être élucidés. Les études génétiques et immunologiques pourraient révéler une sensibilité et une prédisposition différentes pour les évolutions bénignes ou graves.

## Références

- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.

- Chen G, Wu D, Guo W, et al. **Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019**. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. pii: 137244. PubMed: <https://pubmed.gov/32217835>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19**. *Circulation*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology*. 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis**. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China**. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations**. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: <https://pubmed.gov/32215613>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets**. *Int J Infect Dis*. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor**. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability**. *Lancet Glob Health*.

- 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: <https://pubmed.gov/32240128>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med. 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** J Clin Med. 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** MedRxiv 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Luers JC, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O. **[The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]** Laryngorhinootologie. 2020 Mar

26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** Euro Surveill. 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 March 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>
- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231>
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** BMJ. 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** Int J Infect Dis. 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32179137>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** Radiology. 2020 Feb 13:200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: 5803306. PubMed: <https://pubmed.gov/32161940>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623. PubMed: <https://pubmed.gov/32179124>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32227760>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** *Sci Rep.* 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. **Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China.** *J Infect Dis.* 2020 Mar 17. pii: 5807958. PubMed: <https://pubmed.gov/32179910>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>

- Wu JT, Leung K, Bushman M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** *JAMA Ophthalmol*. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA*. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## 7. Traitement

Christian Hoffmann

Le nombre de personnes infectées par le SRAS-CoV-2 augmente rapidement. Parce que 5-10% peuvent avoir une évolution sévère, potentiellement mortelle, il existe un besoin urgent de médicaments efficaces. L'urgence de cette pandémie rend illusoire le développement rapide de nouveaux agents spécifiques et de vaccins. Ainsi, les antiviraux et les modulateurs immunitaires disponibles à ce jour dont les profils de tolérance sont définis, constitueront l'armement le plus rapidement accessible contre le COVID-19. Les molécules déjà évaluées dans d'autres indications doivent être considérées en priorité, en particulier celles qui se sont révélées efficaces dans d'autres bêta-coronavirus tels que le SRAS et le MERS.

Beaucoup de propositions ont émergé à partir de modèles animaux, de lignées cellulaires ou même de modèles de criblage virtuels. Alors que certaines approches sont articulées sur des éléments de preuves d'un bénéfice clinique, pour d'autres cela reste hautement spéculatif. Un bref aperçu de la plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques (ICTRP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) permet d'illustrer la puissance des efforts de recherche intensifs en cours: le 15 mars, le ICTRP a répertorié un total de 392 études cliniques portant sur le COVID-19, dont 181 en recrutement actif. En 5 jours, ce nombre est passé à 508, dont 244 en recrutements. **Quelques jours plus tard, le portail de l'OMS n'était plus accessible de l'extérieur, en raison d'un trafic important (évalué le 4 avril).**

Plusieurs approches thérapeutiques très différentes sont en cours d'évaluation pour le COVID-19: des composés antiviraux inhibant les voies enzymatiques, d'autres bloquant l'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule et, enfin, des immunomodulateurs

censés réduire l'intensité du relargage massif de cytokines, mécanisme impliqué dans la genèse des lésions pulmonaires observées lors des cas graves. Il convient de noter qu'aucun médicament n'est approuvé actuellement pour COVID-19. Dans une directive provisoire, l'OMS a déclaré le 13 mars qu'« il n'y a aucune preuve actuelle pour recommander un traitement anti-COVID-19 spécifique » et que l'utilisation de thérapies expérimentales « devrait se faire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés » (OMS 2020).

Cependant, l'inscription des patients aux essais cliniques ne sera pas envisageable partout. Ce chapitre peut aider à la prise de décision. Les agents suivants seront discutés ici:

### **1. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral**

Remdesivir

Lopinavir (et Darunavir)

Favipiravir

Ribavirine

Sofosbuvir

### **2. Inhibiteurs d'entrée antiviraux**

Camostat

Hydroxychloroquine et chloroquine

Oseltamivir

Umifenovir

Baricitinib

### **3. Immunomodulateurs et autres thérapies immunitaires**

Corticostéroïdes

Tocilizumab

Siltuximab

Interférons

Immunisation passive

## 1. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral

SARS-CoV-2 est un bêta-coronavirus à ARN simple brin. Les cibles potentielles sont certaines protéines non structurales telles que la protéase, l'ARN polymérase et l'hélicase, mais également des protéines accessoires. Les coronavirus n'utilisent pas de transcriptase inverse. Il n'y a au total que 82% d'identité génétique entre le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2. Cependant, l'homologie génétique étonnamment élevée pour l'une des enzymes clés, l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) atteignant environ 96% (Morse 2020), suggère que les substances actives contre le SRAS-CoV peuvent également l'être contre le SRAS-CoV-2

### Remdesivir (RDV)

Le Remdesivir (RDV) est un analogue nucléotidique et la prodrogue d'un nucléoside d'adénosine C qui s'intègre dans les chaînes d'ARN viral en formation, entraînant un arrêt prématuré de la synthèse. Des expériences *in vitro* portant sur des cellules épithéliales des voies respiratoires, ont montré que le RDV possède une activité anti-CoV étendue en inhibant RdRp à des concentrations submicromolaires (Sheahan 2017). Cette inhibition de RdRp se retrouve également vis à vis du SARS-CoV-2 (Wang 2020). La molécule est structurellement très proche du ténofovir alafénamide, autre analogue nucléotidique dans le traitement du VIH. RDV a été initialement développé par Gilead Sciences pour le traitement du virus Ebola, mais a ensuite été abandonné après des résultats décevants dans un grand essai clinique randomisé (Mulangu 2019). Toutefois, le RDV est actuellement en évaluation dans deux grandes études randomisées de phase III chez environ 1 000 patients COVID-19 symptomatiques d'intensité mineure, modérée et sévère. Le recrutement des patients dans les études en cours en Chine et dans plusieurs pays européens devrait s'achever fin avril 2020.

D'après l'OMS, le RDV a été classé comme le candidat le plus prometteur dans le COVID-19. Les données expérimentales à partir de modèles murins ont montré une meilleure efficacité prophylactique et curative dans le MERS qu'une combinaison de lopinavir / ritonavir (voir ci-dessous) et d'interféron bêta. Le RDV a réduit la charge virale et amélioré la fonction respiratoire en réduisant les lésions pulmonaires (Sheahan 2020). Le premier patient américain atteint du SRAS-CoV-2 a été amélioré de façon spectaculaire après un traitement intraveineux au RDV (Holshue 2020). La résistance au RDV dans le SRAS a été mise en évidence in vitro et semble concerner à la fois la structure et la virulence des particules virales (Agostini 2018). Les mêmes observations ont été faites avec les virus MERS (Cockrell 2016). Les modèles animaux suggèrent qu'une perfusion quotidienne de 10 mg / kg de RDV peut être suffisante pour obtenir une activité antivirale. Les données pharmacocinétiques cliniques font encore défaut. Dans les deux grandes études de phase III COVID-19, un schéma comparable à celui contre le virus Ebola est évalué comprenant une dose initiale de 200 mg au jour 1, puis une dose quotidienne de 100 mg pendant 9 jours de suite. La tolérance du médicament semble être favorable. En raison d'une augmentation exponentielle des demandes d'utilisation compassionnelle, ce programme est maintenant limité aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 18 ans. Cependant, Gilead est actuellement en train de passer de demandes individuelles à des programmes d'accès étendu (voir [gilead.com](http://gilead.com)). Fin mars et après d'intenses critiques, Gilead a abandonné sa désignation de médicament orphelin pour le remdesivir deux jours seulement après avoir obtenu le statut de la FDA. Le remdesivir fait partie des quatre options de traitement testées dans le cadre de l'essai de grande envergure WHO SOLIDARITY (voir ci-dessous).

## Lopinavir et Darunavir (LPV/DRV)

Il est suggéré que les deux inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH lopinavir (LPV) et darunavir (DRV) agissent en inhibant la protéase de type 3-chymotrypsine des coronavirus. Les deux molécules sont administrées par voie orale. Pour atteindre des niveaux plasmatiques appropriés, les deux IP doivent être « boosés » avec un autre inhibiteur de la protéase du VIH appelé ritonavir (généralement indiqué par « /r »: lopinavir/r et darunavir/r). Lopinavir / r

Le **lopinavir** a été testé chez de nombreux patients en Chine au début de l'épidémie (Chen 2020). Au moins deux études cas-témoins sur le SRAS (Chan 2003, Chu 2004) et une étude prophylactique sur le MERS (Park 2019) ont montré un effet bénéfique, mais les preuves restent fragiles. Toutes les études incluaient de faibles effectifs et n'étaient pas randomisées. Il n'était donc pas clair si tous les facteurs pronostiques étaient correctement équilibrés entre les groupes. Toutefois, il semble que la charge virale du SRAS-CoV-2 diminue plus rapidement avec le LPV par rapport au groupe contrôle (Chu 2004).

Une forte diminution a également été observée individuellement chez des patients COVID-19 traités par LPV/r (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Cependant, étant donné la clairance virale rapide chez les patients non traités en convalescence, l'observation de tels cas ne sont pas très significatifs. Dans une petite étude de Singapour, le LPV n'a montré aucun effet sur la clairance du SRAS-CoV-2 dans les écouvillons nasaux (Young 2020). De plus, le premier essai randomisé en ouvert sur 199 adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère n'a trouvé aucun bénéfice clinique du traitement LPV/r administré 10 à 17 jours après le début de la maladie par rapport à une prise en charge standard (Cao 2020). Les pourcentages de patients porteurs d'une charge virale détectable au cours du temps étaient comparables, suggérant l'absence d'effet discernable du traitement sur l'excrétion virale. Bien que

les données pharmacocinétiques fassent défaut, il semble possible que les concentrations de LPV non lié aux protéines du VIH soient trop faibles pour inhiber la réplication virale. Il reste à étudier si les concentrations seront suffisantes pour un traitement efficace précoce des cas bénins ou comme prophylaxie post-exposition. Une étude rétrospective sur 280 cas dans lesquels l'initiation précoce du LPV/r et /ou de la ribavirine a été évaluée, suggère un bénéfice clinique (Wu 2020). **Le lopinavir/r sera testé dans l'important essai de l'OMS « SOLIDARIY ».**

Il existe également des communiqués de presse sur les effets antiviraux du **darunavir** (DRV) in vitro (PR 2020). DRV est un autre inhibiteur de protéase, plus efficace que le LPV dans l'infection à VIH. Cependant, le fabricant Janssen-Cilag a publié une lettre à l'Agence médicale européenne le 13 mars, soulignant que « sur la base des résultats préliminaires non publiés d'une expérience in vitro précédemment rapportée, il est peu probable que le DRV ait une activité significative contre le SRAS-CoV-2 lorsqu'il est administré à la posologie recommandée dans le traitement de l'infection par le VIH-1. » Néanmoins, une grande étude (CQ4COV19) avec 3040 patients a été initiée le 18 mars en Espagne avec le DRV. Les patients présentant des symptômes bénins sont traités en phase précoce par DRV/r et chloroquine (CQ) immédiatement après un test positif au SRAS-CoV-2.

Lopinavir and darunavir doivent tous deux être activés par des agents pharmacologiques pour atteindre des niveaux de concentrations efficaces Cela se fait généralement avec le ritonavir qui présente un risque élevé d'interactions médicamenteuses.

De nombreuses études sur les deux Inhibiteurs de protéases contre le VIH (et d'autres IP d'investigation) ont commencé, en association avec d'autres molécules dans certaines d'entre elles.

On espère que le profil pharmacocinétique récemment publié pour la structure cristalline de la principale protéase SARS-CoV-

2 puisse conduire à la conception d'inhibiteurs de protéase optimisés (Zhang 2020).

## Favipiravir

Le favipiravir (Favilavir®; Europe: Avigan®) est un autre inhibiteur antiviral large spectre de la RdRp qui a été approuvé pour la grippe A et B au Japon et dans d'autres pays (Shiraki 2020). Le favipiravir est une prodrogue convertie en une forme active intracellulaire et reconnue comme substrat par l'ARN polymérase virale. Il agit comme stoppant la synthèse de la chaîne par inhibition de l'ARN polymérase (Delang 2018). Dans une étude in vitro, ce composé n'a montré aucune activité significative contre un isolat clinique de SARS-CoV-2. Le 14 février, cependant, un communiqué de presse aux résultats prometteurs a été publié à Shenzhen (PR Favipiravir 2020). Les résultats préliminaires sur un effectif de 80 patients ont montré que le favipiravir avait un effet antiviral plus puissant que lopinavir/ritonavir avec significativement moins d'effets secondaires. Un autre communiqué de presse de responsables chinois a rapporté des résultats encourageants chez 340 patients COVID-19 à Wuhan et Shenzhen. Avec le favipiravir, les patients ont présenté un raccourcissement de la phase fébrile (2,5 contre 4,2 jours), une clairance virale plus rapide (4 contre 11 jours) et une amélioration des signes radiologiques (Bryner 2020). Bien qu'aucune donnée scientifique ne soit disponible à ce jour, le favipiravir a obtenu une approbation de cinq ans en Chine sous le nom commercial Favilavir® (en Europe: Avigan®).

Un premier essai randomisé en ouvert (ECR) a été publié le 26 mars (Chen 2020) et réalisé dans 3 hôpitaux de Chine, comparant l'arbidol et le favipiravir chez 236 patients atteints de pneumonie au COVID-19. Le critère de jugement principal était le taux de récupération clinique sur 7 jours (récupération de la fièvre, de la fréquence respiratoire, de la saturation en oxygène et du soula-

gement de la toux). Chez les patients COVID-19 « ordinaires » (non critiques), les taux de récupération étaient de 56 % avec l'arbidol ( $n = 111$ ) et 71 % ( $n = 98$ ) avec le favipiravir ( $p = 0,02$ ), avec une bonne tolérance clinique. Cependant, ces résultats méritent d'être vérifiés car dans l'ensemble de la population étudiée, aucune différence n'était évidente. De nombreux cas n'ont pas été confirmés par PCR. Il existe également des déséquilibres entre les sous-groupes de patients « ordinaires ».

## Ribavirine

La Rib est un analogue de la guanosine et un inhibiteur de la synthèse d'ARN utilisé pendant de nombreuses années dans le traitement de l'hépatite C. Il inhiberait également RdRp (Elfiky 2020). Dans le SRAS et le MERS, la Rib était principalement associée au LPV/r ou à l'interféron; cependant, un effet clinique n'a jamais été démontré (Arabi 2017). La Rib est désormais générale. Son utilisation est limitée par des effets secondaires importants, notamment l'anémie.

## Sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase qui est également utilisé comme agent à action directe dans l'hépatite C. Il est généralement très bien toléré. Des études de modélisation ont montré que le sofosbuvir pouvait également inhiber RdRp par compétition avec les nucléotides physiologiques sur le site actif RdRp (Elfiky 2020). Le sofosbuvir pourrait être associé à des inhibiteurs de la protéase du VHC. Parmi celles-ci, les combinaisons antivirales fixes avec le lédirasvir ou le velpatasvir pourraient être particulièrement intéressantes car elles pourraient inhiber à la fois le RdRp et la protéase du SARS-CoV-2 (Chen 2020). Des études sont prévues mais pas encore officiellement enregistrées.

## 2. Inhibiteurs d'entrée antiviraux

La plupart des coronavirus se fixent aux récepteurs cellulaires par leur protéine spike. En quelques semaines, plusieurs groupes ont élucidé l'entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule cible (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Semblable à SARS-CoV, SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur clé, une protéine de surface qui se trouve dans divers organes et sur les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires AT2. L'affinité pour ce récepteur ACE2 semble être plus élevée avec le SRAS-CoV-2 qu'avec d'autres coronavirus. L'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) favorisent des cycles sévères de COVID-19 grâce à une expression accrue du récepteur ACE2 n'est pas prouvée (Hanff 2020). Dans la plus grande étude à ce jour portant sur 1099 patients atteints de COVID-19, l'hypertension était associée à un risque accru (24% contre 13%) d'évolution sévère de la maladie (Guan 2020). Cependant, la comédication n'a pas été enregistrée dans cette étude, et plusieurs sociétés médicales déconseillent explicitement l'arrêt des inhibiteurs de l'ECA (ESH 2020). En outre, la liaison de SARS-CoV-2 à ACE2 semble conduire à un déséquilibre dans le système RAS. Des études animales ont montré que ce déséquilibre pouvait même être influencé favorablement par les inhibiteurs de l'ECA au cours de la pneumonie (Gurwitz 2020, Sun 2020). **Le rationnel biologique des effets positifs potentiels des inhibiteurs du SRA est suffisamment étayé pour que plusieurs essais avec le losartan (un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2) chez des patients atteints de COVID-19 soient actuellement prévus. La première étude clinique n'a indiqué aucun effet délétère des inhibiteurs du RAAS dans COVID-19 (voir ci-dessus, Meng 2020).**

## Camostat (C)

En plus de se lier au récepteur ACE2, l'amorçage ou le clivage de la protéine de pointe est également nécessaire pour l'entrée virale, permettant la fusion des membranes virales et cellulaires. SARS-CoV-2 utilise la protéase transmembranaire protéase sérine 2 (TMPRSS2). Les composés inhibant cette protéase peuvent donc potentiellement inhiber l'entrée virale (Kawase 2012). Le C, inhibiteur TMPRSS2, est enregistré au Japon pour le traitement de la pancréatite chronique (Foipan®), peut bloquer l'entrée cellulaire du virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). Les données cliniques sont en attente.

## Hydroxychloroquine (HCQ) et Chloroquine (CQ)

La CQ est utilisée dans la prévention et le traitement du paludisme. L'effet antiviral global de la molécule est lié à une augmentation de la valeur du pH endosomique, qui perturbe la fusion virus-cellule. La glycosylation des récepteurs cellulaires du SRAS-CoV est également perturbée (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). Dans l'infection par le SRAS-CoV-2, la CQ peut également inhiber les étapes post-entrée (Wang 2020). En plus de l'effet antiviral, des effets anti-inflammatoires pourraient également être bénéfiques dans la pneumonie au COVID-19. Un document de consensus chinois daté du 12 mars recommandait la CQ pour les patients atteints de pneumonie légère et sévère (EC 2020). Diverses études sont prévues, notamment en traitement et prophylaxie, dont une étude espagnole auprès de 3040 patients et professionnels de santé.

L'HCQ pourrait être plus efficace que la CQ (Yao 2020), mieux tolérée que la CQ et indiquée en cas de **paludisme et de maladies autoimmunes inflammatoires (lupus érythémateux et polyarthrite rhumatoïde)**. Selon des données in vitro, l'HCQ doit être prescrite à la dose de charge de 400 mg, deux fois par jour, suivie d'un traitement d'entretien de 200 mg, deux fois par jour (Yao

2020). Une revue sommaire a déclaré que les résultats sur plus de 100 patients ont montré que le phosphate de CQ pourrait atténuer et raccourcir l'évolution de la maladie (Gao 2020). À ce jour, des données cliniques valides ne sont pas disponibles et d'autres experts ont soulevé des doutes considérables (Touret 2020). Une activité significative de la CQ serait le premier signal positif, après des décennies et des centaines d'études menées sans succès dans un grand nombre de maladies virales aiguës. Certains experts soutiennent également que CQ / HCQ pourrait non seulement être inutile mais même délétère, comme cela a été constaté pour l'infection par le virus Chikungunya, expliqué par un retard de la réponse immunitaire adaptative (Guastalegname 2020).

Le 17 mars, un rapport préliminaire de Marseille, France (Gautret 2020) semblait montrer un certain avantage dans un petit essai non randomisé sur 36 patients. Les patients qui refusaient le traitement ou avaient des critères d'exclusion, ont servi de témoins. Au jour 6, 70% étaient guéris virologiquement (écouvillonnages nasopharyngés), par HCQ seule et 100% avec l'association HCQ et le macrolide azithromycine, contre 13% pour le groupe témoin. Cependant, plusieurs problèmes méthodologiques ont soulevé des doutes sur la validité des données, en particulier le déséquilibre d'effectif entre les deux bras de traitements et la non prise en compte de patients exclus de l'étude (diverses raisons dont des refus de patients en cours d'étude ou pour effets secondaires) dans le calcul final de la clairance virale. En outre une analyse en intention de traiter fait défaut. Après examen de ces données, plusieurs problèmes méthodologiques ont soulevé des doutes sur la validité des données. (Kim 2020). Cela n'empêche pas que le tweet fort osé affirmant que la combinaison de HCQ et d'azithromycine a « une réelle chance d'être l'un des plus grands changeurs de jeu de l'histoire de la médecine » (21 mars), a attiré l'attention du monde entier. Le 31 mars, un examen minutieux des risques de HCQ a été publié, montrant

**comment la diffusion prétentieuse de données surpromises peut causer de graves dommages (Yazdany 2020).**

Un essai randomisé en Chine portant sur 30 patients n'a montré aucun avantage clinique ou virologique avec la HCQ. (Chen 2020). Les précautions à prendre pour l'HCQ comprennent la non inclusion de patients avec un QTc anormalement allongé par rapport aux données de référence et la présence de comorbidités telles que la myasthénie, l'épilepsie, etc. A noter que ces deux molécules HQ et HCQ présentent un risque cardiaque de trouble du rythme ventriculaire mortel (torsade de pointe) en rapport avec un allongement de l'espace QTc à l'ECG, en particulier lorsque qu'une hypokaliémie est présente. L'azithromycine associée à HCQ pourrait augmenter le risque cardiaque. L'association fait l'objet d'une alerte de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments en France sur les risques cardiaques (référence : ANSM note du 30 03 2020 sur le site [ANSM.sante.fr](https://ansm.sante.fr))

## **Oseltamivir (O)**

L'oseltamivir (Tamiflu®) est un inhibiteur de la neuraminidase qui est également approuvé pour le traitement et la prophylaxie de la grippe dans de nombreux pays. Comme le LPV, l'O a été largement utilisé pour l'épidémie actuelle en Chine (Guan 2020). L'administration précoce dès l'apparition des symptômes est requise. L'O est mieux indiqué en adjuvant la co-infection grippale, qui a été considérée comme assez courante chez les patients atteints de MERS à environ 30% (Bleibtreu 2018). Il n'y a pas de données valides pour COVID-19. Il est plus que douteux qu'il y ait un effet direct chez les patients grippaux négatifs atteints de pneumonie au COVID-19 d'autant que Le SRAS-CoV-2 ne nécessite pas de neuraminidases pour entrer dans les cellules cibles.

## Umifénovir (U)

L'U (Arbidol®) est un médicament antiviral à large spectre qui est approuvé comme inhibiteur de la fusion membranaire en Russie et en Chine pour la prophylaxie et le traitement de la grippe. Les directives chinoises le recommandent pour COVID-19, et selon un communiqué de presse chinois, il est capable d'inhiber la répllication du SARS-CoV-2 à de faibles concentrations de 10-30  $\mu\text{M}$  (PR 2020).

Dans une petite étude rétrospective et non contrôlée sur des cas de COVID-19 légers à modérés, 16 patients traités par une prise oral 200 mg trois fois par jour et lopinavir/ritonavir (LPV/r) ont été comparés à 17 patients qui avaient reçu du LPV/r en monothérapie pendant 5 à 21 jours (Deng 2020). Au jour 7 (jour 14), dans le groupe combiné, les échantillons nasopharyngés SARS-CoV-2 sont revenus négatifs dans 75% (94%), versus 35% (53%) avec la monothérapie LPV/r. Les examens tomodensitométriques thoraciques s'amélioraient de 69% contre 29%, respectivement. Cependant, aucune explication claire de cet avantage remarquable n'a été fournie. **Il existe un rapport préliminaire d'une étude randomisée indiquant un effet plus faible de l'umifénovir par rapport au favipiravir (Chen 2020).**

## Baricitinib (B)

Le B (Olumiant®) est un inhibiteur de la kinase associée à Janus (JAK) approuvé pour la polyarthrite rhumatoïde. À l'aide d'algorithmes de dépistage virtuels, le B a été identifié comme une substance qui pourrait inhiber l'endocytose médiée par l'ACE2 (Stebbing 2020). Comme d'autres inhibiteurs de JAK tels que le fedratinib ou le ruxolitinib, l'inhibition de la signalisation peut également réduire les effets de l'augmentation des niveaux de cytokines qui sont fréquemment observés chez les patients atteints de COVID-19. Il existe des preuves que le B pourrait être

l'agent optimal dans ce groupe (Richardson 2020). Les études ne sont pas encore initiées (au 25 mars).

### 3. Immunomodulateurs et autres thérapies immunitaires

Alors que les antiviraux sont les plus susceptibles d'empêcher les cas bénins de COVID-19 de s'aggraver, des stratégies adjuvantes seront particulièrement nécessaires dans les cas graves. Les infections à coronavirus peuvent induire des réponses immunitaires excessives et aberrantes, finalement inefficaces, mais associées à de graves lésions pulmonaires (Channappanavar 2017). Comme pour le SRAS et le MERS, certains patients atteints de COVID-19 développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), souvent associé à une tempête de cytokines (Mehta 2020). Cela se caractérise par une augmentation des concentrations plasmatiques de diverses interleukines, chimiokines et protéines inflammatoires.

Diverses thérapies visent à limiter les lésions des structures alvéolocapillaires causées par la dérégulation des réactions pro-inflammatoires des cytokines et des chimiokines (Zumla 2020). Les immunosuppresseurs, les agents de blocage de l'interleukine-1 tels que les inhibiteurs de l'anakinra ou du JAK-2 sont également une option (Mehta 2020). Ces thérapies peuvent potentiellement agir en synergie lorsqu'elles sont combinées avec des antiviraux. Plusieurs médicaments commercialisés sont envisagés, dont les anticholestérolémiants, les antidiabétiques, les médicaments antiinflammatoires (arthrite), les *antiépileptiques*, voire les anticancéreux, mais aussi les antibiotiques. Il est suggéré une modulation de l'autophagie, favorisant d'autres mécanismes immunitaires effecteurs et la production de peptides antimicrobiens. Cependant, des données cliniques sont en attente pour la plupart des stratégies.

## Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés, en particulier dans les cas graves. Dans la plus grande étude de cohorte non contrôlée à ce jour portant sur 1099 patients atteints de COVID-19, un total de 19% ont été traités avec des corticostéroïdes, dans les cas graves près de la moitié de tous les patients (Guan 2020). Cependant, selon les directives actuelles de l'OMS, les stéroïdes ne sont pas recommandés en dehors des essais cliniques.

Une revue systématique de plusieurs études observationnelles sur le SRAS (Stockman 2006) n'a révélé aucun avantage et divers effets secondaires (nécrose avasculaire, psychose, diabète). Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes COVID-19 est toujours très controversée (Russell 2020, Shang 2020). Dans une étude rétrospective de 401 patients atteints du SRAS, il a été constaté que de faibles doses réduisent la mortalité et sont en mesure de raccourcir la durée d'hospitalisation des patients gravement malades, sans provoquer d'infection secondaire et / ou d'autres complications (Chen 2006).

Dans une autre étude rétrospective portant sur un total de 201 patients COVID-19, la méthylprednisolone a réduit la mortalité chez les patients atteints de SDRA (Wu 2020). D'un autre côté, il existe des preuves solides d'une clairance virale retardée (Ling 2020), qui a également été observée avec le SRAS (Stockman 2006). Dans une déclaration de consensus de la Chinese Thoracic Society du 8 février, les corticostéroïdes ne doivent être utilisés qu'avec prudence, après un examen attentif, à de faibles doses ( $\leq 0,5-1$  mg / kg de méthylprednisolone ou équivalent par jour) et, enfin et surtout, comme aussi court que possible ( $\leq 7$  jours) (Zhao 2020).

## Tocilizumab (TOC)

Le TOC est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur de l'interleukine-6. Le TOC (RoActemra® ou Actemra®) est

utilisé pour le rhumatisme articulaire et a un profil d'innocuité favorable. Au moins une étude rétrospective non contrôlée a été publiée, rapportant des résultats encourageants chez 20 patients qui présentaient des charges virales sévères de COVID-19 et d'IL-6 élevés (Xu 2020). La dose initiale est de 4 à 8 mg / kg, la posologie recommandée étant de 400 mg (perfusion sur plus d'une heure). Des essais contrôlés sont en cours ainsi que pour le sarilumab (Kevzara®), un autre antagoniste des récepteurs de l'IL-6. Il ne fait aucun doute que le tocilizumab doit être réservé aux patients atteints d'une maladie grave qui ont échoué à d'autres traitements. **Cependant, certaines observations suggèrent que le traitement bloquant l'IL-6 administré en cas de maladies auto-immunes chroniques pourrait empêcher le développement de COVID-19 sévère (Mihai 2020).**

## Siltuximab

Le siltuximab (Sylvant®) est un autre agent anti-IL-6 bloquant. Cependant, cet anticorps monoclonal chimérique cible directement l'interleukine-6 et non le récepteur. Le siltuximab a été approuvé pour la maladie de Castleman multicentrique idiopathique. Les premiers résultats d'un essai pilote en Italie («essai SISCO») ont montré des résultats encourageants mais n'ont pas encore été publiés. **Selon des données intermédiaires provisoires, présentées le 2 avril sur les 21 premiers patients traités par siltuximab et suivis pendant une période allant jusqu'à sept jours, un tiers (33%) des patients ont présenté une amélioration clinique et réduction des besoins en oxygène. 43% des patients ont vu leur état se stabiliser (McKee 2020).**

## Interférons

Chez les patients atteints de MERS, les études sur l'interféron ont été décevantes. Malgré des effets antiviraux majeurs in vitro (Falzarano 2013), aucun avantage convaincant n'a été démontré

dans les études cliniques en association avec la ribavirine (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Néanmoins, l'administration d'interféron est toujours recommandée comme option dans les directives de traitement chinoises.

### **Immunisation passive**

Une méta-analyse d'études observationnelles sur l'immunothérapie passive pour le SRAS et la grippe sévère indique une diminution de la mortalité, mais les études étaient généralement de qualité faible et sans groupes témoins (Mair-Jenkins 2015). Dans le MERS, l'utilisation de plasma congelé de convalescents ou d'immunoglobulines extraites de patients a été envisagée (Zumla 2015, Arabi 2017). Les patients guéris du SRAS développent une réponse à anticorps neutralisants contre la protéine de pointe virale (Liu 2006). Les données préliminaires indiquent que cette réponse s'étend également au SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), mais l'effet sur le SRAS-CoV-2 était quelque peu plus faible. D'autres ont fait valoir que le sérum de convalescents humains pourrait être une option pour la prévention et le traitement de la maladie à COVID-19. Pour qu'ils soient rapidement disponibles il faut un nombre suffisant de personnes sorties de la maladie et aptes à donner du sérum contenant des immunoglobulines (Casadevall 2020).

Chez 5 patients présentant un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigüe) lié au COVID-19, l'administration de plasma de convalescents contenant des anticorps neutralisants a été suivie d'une amélioration de l'état clinique (Shen 2020). Les 5 patients étaient sous respirateur artificiel au moment du traitement et tous avaient reçu des agents antiviraux et de la méthylprednisolone. Le 26 mars, la FDA a approuvé l'utilisation de plasma provenant de patients convalescents pour traiter les formes graves de COVID-19 (Tanne 2020). Cette méthode a été utilisée dans le

passé pour traiter des maladies telles que la polio, la rougeole ou même l'épidémie de grippe de 1918.

D'autres approches immunomodulatrices dans les essais cliniques comprennent des antiangiogéniques (lénadilomide, la thalidomide et bevacizumab), des immunosuppresseurs (cyclosporine), la brilacidine, le fedratinib (Wu 2020), le fingolimod, le sildénafil, la téicoplanine (Baron 2020), et des anticorps monoclonaux (Shanmugaraj 2020) (liste non exhaustive). Des approches de thérapie cellulaire sont également en discussion. Cependant, il ne fait aucun doute que ces stratégies sont encore loin d'une large utilisation clinique.

## Perspectives

On espère que les systèmes de santé locaux pourront résister à l'épidémie actuelle et qu'au moins certaines des options présentées dans cet aperçu donneront des résultats positifs au fil du temps. Il est également important que dans cette situation difficile, malgré l'immense pression, les principes de base du développement de médicaments et de la recherche, y compris la réorientation, soient respectés.

Quatre options différentes, à savoir le lopinavir/ritonavir seul et en combinaison avec l'interféron, le remdesivir et l'(hydroxy)chloroquine sont en cours d'évaluation dans l'étude internationale SOLIDARITY lancée le 18 mars par l'OMS. Les résultats de cet essai pragmatique à grande échelle généreront des données fiables indispensables pour sélectionner les traitements les plus efficaces parmi les choix effectués (Sayburn 2020).

**Tableau 1.** Options thérapeutiques préliminaires pour COVID-19 dans différents pays, selon la gravité de la maladie (<https://epidemiology.wiv-isp.be>)

Gravité de la maladie	Italie (protocole Lombardia)	France	Pays-Bas	Belgique
<b>Léger à modéré, aucun facteur de risque</b>	Non	Non Surveillance	Non	Non
<b>Léger à modéré, facteurs de risque</b>	LPV/r + HCQ 5-7 jours	LPV/r, durée en fonction de l'excrétion virale	CQ pendant 5 jours	HCQ 400 BID, puis 200 mg BID pendant 4 jours
<b>Sévère, 1<sup>e</sup> ligne</b>	RDV + (H) CQ pendant 5-20 jours	RDV, durée en fonction de l'excrétion virale	CQ (600 mg, puis 300 mg) pendant 5 jours	HCQ 400 BID, puis 200 mg BID pendant 4 jours
<b>Sévère, 2<sup>e</sup> ligne</b>	LPV/r avec CQ	Non	LPV/r pendant 10-14	LPV/r pendant 14 jours
<b>Critique, 1<sup>e</sup> ligne</b>	RDV + HCQ pendant 5 à 20 jours	RDV, durée en fonction de la dissémination virale	RDV pendant 10 jours + CQ pendant 5 jours	RDV
<b>Critique, 2<sup>e</sup> ligne</b>	LPV/r avec CQ	LPV/r		HCQ / TOC (en cours d'étude)

**RDV** Remdesivir, **LPV/r** Lopinavir / ritonavir, **CQ** Chloroquine, **HCQ** Hydroxychloroquine, **TOC** tocilizumab.

**Facteurs de risque:** âge > 65 ans et/ou co-morbidités connues incluant l'appareil respiratoire (bronchopathie chronique obstructive), le système cardiovasculaire (hypertension, cardiopathie) et les maladies métaboliques (diabète, obésité)

Alors, dans les temps sombres actuels, quelles sont les meilleures options à offrir aux patients? Il n'y a actuellement aucune preuve provenant d'essais cliniques contrôlés pour recommander un traitement spécifique pour l'infection par le coronavirus du SRAS-CoV-2. Un groupe de travail de divers groupes de cliniciens belges a élaboré des « Lignes directrices provisoires pour les patients suspectés / confirmés de COVID-19 en Belgique » qui ont été publiées le 24 mars. Elles se réfèrent également à d'autres lignes directrices provisoires, comme le montre le tableau 1.

Nous prévoyons que d'ici quelques mois, nous secouerons la tête avec incrédulité face à ces recommandations, mais ce n'est pas une raison pour rester inactif aujourd'hui. La tâche de la médecine est d'offrir le traitement selon l'état de l'art du moment. À l'heure actuelle, le meilleur traitement c'est les soins de soutien pour l'insuffisance respiratoire et espérons que certains des médicaments mentionnés ci-dessus auront un avantage significatif. Même un avantage marginal pourrait aider les patients à dépasser in extremis le fossé entre la mort et la vie.

## Références

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** mBio. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. PubMed: <https://pubmed.gov/29511076>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** N Engl J Med. 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: <https://pubmed.gov/28177862>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** Clin Infect Dis. 2019 Jun 25. pii: 5523209. PubMed: <https://pubmed.gov/31925415>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 13:105944. PubMed: <https://pubmed.gov/32179150>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>

- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: <https://pubmed.gov/32242890>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** *BMC Infect Dis.* 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: <https://pubmed.gov/30012113>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** [www.Livescience.com](http://www.Livescience.com)
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187464>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Mar 13. pii: 138003. PubMed: <https://pubmed.gov/32167489>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** *Hong Kong Med J.* 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: <https://pubmed.gov/14660806>. Full-text: <https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: <https://pubmed.gov/28466096>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv 2020.03.17.20037432; <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen J, Danping L, Liu L, et al. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19.** *J Zhejiang University.* March 2020
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** *Chest.* 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: <https://pubmed.gov/16778260>. Full-text: <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>

- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** F1000Res. 2020 Feb 21;9:129. PubMed: <https://pubmed.gov/32194944>. Full-text: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: <https://pubmed.gov/14985565>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** Nat Microbiol. 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: <https://pubmed.gov/27892925>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J Infect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32171872>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- EC. **Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):185-188.
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** Life Sci. 2020 May 1;248:117477. PubMed: <https://pubmed.gov/32119961>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- ESH. **European Society of Hypertension: [www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/](http://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/)**
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** Nat Med. 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: <https://pubmed.gov/24013700>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed: <https://pubmed.gov/32074550>. Full-text: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. PubMed: <https://pubmed.gov/32205204>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guastalegname M, Vallone A. **Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 24. pii: 5811416. PubMed: <https://pubmed.gov/32211771>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
- Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics.** *Drug Dev Res.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32129518>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: <https://pubmed.gov/32215613>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: <https://pubmed.gov/32004427>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: <https://pubmed.gov/22496216>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** *Ann Intern Med.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1223>
- Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. **Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lop-**

- inavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR.** J Korean Med Sci. 2020 Feb 17;35(6):e79. PubMed: <https://pubmed.gov/32056407>. Full-text: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** Chin Med J (Engl). 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32118639>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. **Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32173576>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2<sup>nd</sup> April 2020. [http://www.pharmatimes.com/news/positive\\_early\\_data\\_from\\_siltuximab\\_covid-19\\_trial\\_1334145](http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32192578>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** Ann Rheum Dis. 2020 Apr 2. pii: annrheumdis-2020-217442. PubMed: <https://pubmed.gov/32241792>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** Chembiochem. 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: <https://pubmed.gov/32022370>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>

- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: <https://pubmed.gov/30240813>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
- PR Press release. **Favipiravir.** <https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- PR. Press release. **Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus.** [www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html](http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html) (accessed February 21, 2020).
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: <https://pubmed.gov/32032529>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. **Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?** *Lancet Infect Dis.* 2003 Nov;3(11):722-7. PubMed: <https://pubmed.gov/14592603>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
- Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works.** *BMJ.* 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: <https://pubmed.gov/32209549>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.** *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: <https://pubmed.gov/25900158>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.** *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: <https://pubmed.gov/32122468>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: <https://pubmed.gov/32134278>. Full-text: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>

- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. PubMed: <https://pubmed.gov/28659436>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: <https://pubmed.gov/31924756>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** *JAMA.* 2020 Mar 27. pii: 2763983. PubMed: <https://pubmed.gov/32219428>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.** *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 22:107512. PubMed: <https://pubmed.gov/32097670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects.** *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: <https://pubmed.gov/16968120>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. **[Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia].** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Mar 12;43(3):219-222. PubMed: <https://pubmed.gov/32164092>. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19.** *Antiviral Res.* 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: <https://pubmed.gov/32147496>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** *NEJM.* March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** *Virology.* 2005 Aug 22;2:69. PubMed: <https://pubmed.gov/16115318>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>

- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: <https://pubmed.gov/32020029>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. **Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):64-68. PubMed: <https://pubmed.gov/32037389>. Full-text: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>
- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Wu C, Chen X, Cai Y, 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 Mar 13. pii: 2763184. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. **Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model.** Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2. PubMed: <https://pubmed.gov/23208422>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/cr.2012.165>
- Yao X, Ye F, Zhang M, 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 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Yazdany J, Kim AH. **Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know.** Ann Intern Med. 2020. Full-text: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764199/use-hydroxychloroquine-chloroquine-during-covid-19-pandemic-what-every-clinician>

- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** Int J Infect Dis. 2015 Nov;40:71-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26365771>. Full-text: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

## 8. Formes sévères/ graves de COVID-19

Ce chapitre sur les cas graves de COVID-19 hospitalisés avec ou sans soins intensifs est en cours d'élaboration. En attendant, retrouvez les recommandations suivantes.

### Recommandation pour les hôpitaux

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients.** ECDC: Stockholm; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf>

### Admission des patients en Unités de Soins

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs).** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227.

Fulltext: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227>

### Prise en charge de patients au stade critique

Excellente mise à jour pour les anesthésiologistes et les intensivistes:

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020.**

Anaesthesist. 2020 Mar 24. pii: 10.1007/s00101-020-00760-3.

Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3>

Recommandations pratiques détaillées, basées sur des expériences en Italie. Éléments clés de la gestion clinique, de la gestion des voies aériennes, de l'équipement de protection individuelle et des aspects non techniques:

Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al. **The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice.** Anaesthesia.

2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221973>. Fulltext:

<https://doi.org/10.1111/anae.15049>

## Bref aperçu des options thérapeutiques pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère:

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32203709>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)

## Brèves recommandations de la Surviving Sepsis Campaign:

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763879. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>

Recommandations pragmatiques sur la ventilation mécanique et la gestion de la septicémie: <https://www.esicm.org/blog>

## Intubation Endotracheale et protection des soignants

Orser BA. **Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients.** Anesth Analg. 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32209810>. Fulltext: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004803>

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** Anesthesiology. 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32195703>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** Lancet Respir Med. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

## Selection des patients en service de soins intensifs

Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20229. Abstract: <https://pubmed.gov/32208495>. Fulltext: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20229>

## Intubation endotrachéale, gestion des voies aériennes et sécurité du personnel

- Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19.** *Anaesthesia*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221970>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/anae.15054>
- Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** *Anesthesiology*. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32195703>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>
- Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

## Triage

- Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 24;150:w20229. PubMed: <https://pubmed.gov/32208495>. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20229>

## Procédures

### Recommandations pragmatiques pour les soins aux patients dans le service de radiologie

- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol*. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Fulltext: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>

### Bref algorithme pour empêcher la transmission du SRAS-CoV-2 dans le centre d'endoscopie

- Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. **Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China.** *Endoscopy*. 2020 Apr;52(4):312-314. PubMed: <https://pubmed.gov/32212122>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1128-4313>

### Comment effectuer une trachéotomie

Tay JK, Koo ML, Loh WS. **Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic** Lessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764

### Recommandations pour la pratique des autopsies

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** J Clin Pathol. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. PubMed: <https://pubmed.gov/32198191>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf>

## 9. Comorbidités / Populations à risques

Les sujets suivants seront développés dans les prochaines éditions. En attendant, cliquez sur les liens pour consulter les textes suivants.

### Maladies Cardiovasculaires

- Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. pii: 2763803. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>

### Infection HIV et immunosuppression

- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>
- EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action.** Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>

### Cancérologie

- Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: <https://doi.org/jnccn1804COVID>

- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

## Transplantation

- Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. **COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32202064>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. Abstract: <https://pubmed.gov/32198834>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside.** Am J Transplant. 2020 Mar 17. Abstract: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>

## Dialyse

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. Abstract: <https://pubmed.gov/32196116>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>

## Autres comorbidités

- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. Abstract: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-García GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. pii: annrheumdis-2020-217322. Abstract: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>

## 10. Pédiatrie et grossesse

Ce chapitre sera développé dans les prochaines éditions. En attendant, cliquez sur les liens pour consulter les textes suivants.

### Pédiatrie

- Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** Acta Paediatr. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32212348>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. **Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children.** Pediatr Neonatol. 2020 Mar 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32199864>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- Ludvigsson JF. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.** Acta Paediatr. 2020 Mar 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32202343>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** World J Pediatr. 2020 Feb 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32034659>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Sun D, Li H, Lu XX, et al. **Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study.** World J Pediatr. 2020 Mar 19. pii: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763854. PubMed: <https://pubmed.gov/32215589>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Pediatr. 2020 Mar 26. pii: 2763787. PubMed: <https://pubmed.gov/32215598>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>

## Grossesse

- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763853. PubMed: <https://pubmed.gov/32215581>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. **Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China.** Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32134381>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>
- Liu D, Li L, Wu X, et al. **Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 18:1-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
- Qiao J. **What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?** Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):760-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
- Rasmussen SA, Jamieson DJ. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation.** Obstet Gynecol. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32213786>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003873>
- Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- Wang SS, Zhou X, Lin XG, et al. **Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China.** Curr Med Sci. 2020 Mar 26. pii: 10.1007/s11596-020-2174-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32219626>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2174-4>

## Notes

## Notes

## Notes

## Notes

## Notes

## Notes



*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

FRA | 2020.2

*www.CovidReference.com*

ALORS QUE LE COVID-19 (SRAS-CoV-2) semble maîtrisé en Chine, l'épidémie se déplace rapidement vers l'ouest. Ce qui, il y a seulement quelques semaines, semblait un exploit impossible – imposer et appliquer des mesures de quarantaine strictes et isoler des milliards de personnes – est désormais une réalité dans de nombreux pays. Le monde entier va sans doute devoir s'adapter à d'autres modalités de relations personnelles et de nouvelles stratégies économiques. Le COVID-19 est l'événement le plus déstabilisant depuis la Seconde Guerre mondiale.

AU COURS DES PROCHAINS MOIS, COVID Reference présentera des mises à jour régulières et rapportera les données scientifiques de la manière la plus cohérente possible.