

AVIS D'EXPERTS

Société Marocaine de Médecine d'Urgence (SMMU) &
Société Marocaine d'Anesthésie d'Analgesie et de Réanimation (SMAAR)

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUSPECTS OU CONFIRMÉS COVID-19 EN UNITÉS D'HOSPITALISATION (Y COMPRIS LES UNITÉS DE SOINS INTENSIFS DES URGENCES ET LA RÉANIMATION)

Version Novembre 2020

Auteurs : Lahcen Belyamani, Ahmed Rhassane El Adib, Saïd Jidane, Jamaledine Kohen, Abderrahim Azzouzi, Taoufik Aboulhassan, Saad Zidouh, Sifeddine Nejmi, Hicham Bakkali, Chafik Kettani, Mostapha Bensghir, Abdelhamid El Bait, Mamoun Faroudy, Ali Kettani, Afak Nsiri, Saïd Younous, Nabil Kanjaa, Adnane Berdai, Mustapha Abarda, Alae El Koraichi, Hicham Belkhi, Naoufal Madani, Brahim Housni, Karim Filali, Mohamed Mouhaoui, Nabil Kenjaa, Hanane Ezzouine, Youness El Aissaoui, Mohamed Nasser Semkaoui, Ismael Labib, Hicham Sbai, Mohamed Khatouf, Yassir Sbai, Abdelhamid Hachimi, Khalid Abidi, Saloua Marzak.

Les volets traités dans ces recommandations d'experts sont les suivants :

- Modalités de l'oxygénothérapie en fonction des moyens disponibles ;
- Modalités de prescription de l'acide acétylsalicylique ;
- Traitement anticoagulant ;
- Corticothérapie ;
- Traitements antiviraux ;
- Traitement anti-interleukine 6 ;
- Antibiothérapie et COVID ;
- Place du plasma de convalescents ;
- Sortie et suivi ambulatoire.

I. MODALITÉS DE L'OXYGÉNOTHÉRAPIE EN FONCTION DES MOYENS DISPONIBLES

- L'oxygénothérapie est indiquée pour tout patient (suspect ou confirmé COVID-19) admis en hospitalisation et présentant une désaturation à l'air libre $< 95\%$ et/ou une polypnée $\geq 30/\text{min}$ \pm des signes de lutte respiratoire \pm une acidose hypercapnique ($\text{pH} < 7,35$) ;
- Les objectifs de l'oxygénothérapie pour les patients hospitalisés en secteur COVID sont ¹ :
 - o 96 % pour les sujets sans comorbidités respiratoires,
 - o 92 % pour les bronchopneumopathes connus (BPCO).
- L'urgentologue (pour les patients hospitalisés aux urgences) ou le réanimateur doit être alerté devant toute désaturation $\leq 92\%$ (88 % si BPCO connu) associée à une polypnée $\geq 30/\text{min}$ sous un débit d'oxygène $\geq 6 \text{ l/min}$ au masque à haute concentration et/ou une $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ sur les données d'une gazométrie artérielle ;
- Modalités ventilatoires en fonction des moyens disponibles :
 - o Oxygénothérapie à haut débit (OHD) : le débit est à adapter en fonction de la tolérance du patient, de la cible de la SpO_2 et de l'évolution du $\text{ROX Index} = \text{SpO}_2/\text{FiO}_2/\text{FR}$ (Tableau 1),
 - o L'utilisation de l'OHD exige un débit très élevé et une consommation assez importante d'oxygène à prévoir et vérifier surtout en présence de plusieurs malades requérant l'OHD, au risque de problème de pénurie ou de surconsommation inappropriée ; il faut donc bien poser l'indication de l'OHD et penser à alterner avec l'oxygénothérapie au masque ou la VNI,
 - o *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) : commencer par des PEP élevées (entre 6 et 10 cmH_2O),
 - o Ventilation non invasive (VNI) : indiquée en première intention en cas d'hypercapnie avec ou sans acidémie ($\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$),
 - Réglage initial de la VNI (Oro-nasale ou casque) : mode AI (aide inspiratoire), e-PAP à 4 – 5 cmH_2O , i-PAP à 8 – 10 cmH_2O (à augmenter par 2 cmH_2O toutes les 5 min en

¹ En raison de la potentielle sous-estimation de la saturation en oxygène par la SpO_2 chez les patients COVID-19, et de l'hypoxémie silencieuse qui masque les signes d'alarme, il est raisonnable de viser des cibles de SpO_2 un peu plus élevées chez ces patients.

- fonction du V_T atteint), FiO_2 nécessaire pour avoir une saturation entre 92 – 96%, pente longue, Trigger inspiratoire minimal, et Trigger expiratoire à 40 – 70 %,
- Objectifs sous VNI : i-PAP à 10 – 18 cmH₂O, e-PAP à 5 – 7 cmH₂O, V_T à 6 – 8 ml/kg et diminution de la fréquence respiratoire dans les 3 à 6 heures,
 - Il faut toujours prendre en considération la coopération et la tolérance du patient.
- La décision d'intubation devrait être prise après évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient, des considérations éthiques et de la meilleure utilisation des ressources disponibles.
 - Selon les experts, l'intubation avec mise sous ventilation mécanique pourra être envisagée si :
 - Progression rapide de la détresse respiratoire avec signes de lutte,
 - Absence d'amélioration sous OHD avec un débit > 50 l/min et une FiO_2 > 60 %,
 - Aggravation de l'hypercapnie ou épuisement sous VNI,
 - PaO_2/FiO_2 < 150 ou SpO_2/PaO_2 < 200,
 - Instabilité hémodynamique et/ou troubles de conscience,
 - Installation de défaillance multiviscérale.
 - La mise en décubitus ventral peut être envisagée dans toutes les situations où le patient aura besoin d'oxygénothérapie à haut débit ou d'une assistance ventilatoire.

Tableau 1 : Échec de l'HFNO selon le ROX Index

Temps d'utilisation de l'HFNO	ROX Index	VPP (%)
2 heures	< 2,85	98
6 heures	< 3,47	98
12 heures	< 3,85	99
> 12 heures	< 4,88	80

II. MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

- Compte tenu du risque de thrombose artérielle (Syndrome coronarien aigu, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, ischémie mésentérique, ischémie des membres inférieurs...), associée à la COVID-19, et constaté en pratique ; les experts recommandent la prescription de l'acide acétylsalicylique pour les patients suspects ou confirmés COVID-19 ;
- Indications :
 - Âge ≥ 65 ans,
 - Facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, diabète, coronaropathie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, obésité,
 - Antécédents thromboemboliques,
 - Patients suspects ou confirmés COVID-19 requérant une oxygénothérapie,
 - Syndrome inflammatoire biologique (CRP, LDH, Ferritine...),
 - TDM thoracique en faveur d'une pneumopathie liée à la COVID-19, avec une atteinte parenchymateuse ≥ 10 %,
 - Femme enceinte en 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre.
- Posologie recommandée : 100 mg/24 h par voie orale ou IV (si troubles de conscience), pendant 10 à 14 jours ;
- Contre-indications :
 - Allergie connue à l'acide acétylsalicylique,
 - Antécédent d'asthme provoqué par l'acide acétylsalicylique,
 - Antécédent d'hémorragie digestive provoquée par les AINS dans les 3 mois,
 - Ulcère gastroduodénal actif.

III. TRAITEMENT ANTICOAGULANT

- Il faut évaluer le risque hémorragique avant toute prescription d'un traitement anticoagulant ;
- Il n'y a pas de données soutenant l'utilisation de seuil de D-Dimères et/ou de fibrinogène pour l'indication de l'anticoagulation ;
- L'anticoagulation n'est pas indiquée en cas de (dans ce cas il faut privilégier la prévention mécanique) :

- HTA non contrôlée (> 180/110 mmHg) par un traitement antihypertenseur,
 - Hémorragie majeure < 7 jours,
 - Thrombopénie < 75.000 éléments/mm³,
 - Anomalies de l'hémostase connue,
 - INR > 2.
- En dehors des cas suscités, le traitement **anticoagulant est systématique ; à dose préventive** pour les formes légères et modérées, par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), type Énoxaparine 4.000 UI/24h en sous cutanée ou Tinzaparine 3.500 UI/24h en sous cutanée. Le Fondaparinux 2,5 mg/24h en sous cutanée est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) ≥ 50 ml/min.
 - L'anticoagulation **dose curative** (100 UI/kg/12 h de poids réel pour l'Énoxaparine sans dépasser 10.000 UI par dose) est indiquée en cas de ²⁻³ (tableau 2) :
 - Obésité avec un BMI ≥ 30,
 - Cancer actif,
 - Antécédents d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde (TVP),
 - Embolie pulmonaire documentée par un angioscanner thoracique,
 - Embolie pulmonaire suspectée devant un cœur pulmonaire aigu sur données échocardiographiques associée à une instabilité hémodynamique,
 - TVP documentée par une écho-Doppler,
 - Thrombophilie documentée avant l'hospitalisation,
 - Patients requérant une oxygénothérapie,
 - Patient sous suppléance circulatoire (ECMO).
 - Thrombose d'un cathéter itératives ou inhabituelles,
 - Thrombose de filtre d'épuration extra-rénale,
 - Si risque thrombotique élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une DFG < 15 ml/min/1,73 m² ; il convient de les mettre sous héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h, avec contrôle de l'activité anti-Xa 6 heures après la première dose puis toutes les 48 heures et après chaque changement de dose, elle devra être maintenue entre 0,3 et 0,5 UI/ml (à défaut le TCA qui doit être entre 1,5 et 2,5 fois le témoin, 6h après le début du traitement puis toutes les 24 heures) ;
 - En cas de prescription d'HNF à dose curative chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une DFG < 15 ml/min/1,73 m² à la dose de 500 UI/kg/24h, il convient de contrôler l'activité anti-Xa 6 heures après la première dose puis toutes les 48 heures et après chaque changement de dose, elle devra être maintenue entre 0,5 et 0,7 UI/ml (à défaut à défaut le TCA qui doit être entre 2 et 3 fois le témoin, 6h après le début du traitement puis toutes les 24 heures) ;
 - Chez les patients traités par HBPM à dose curative, il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa, 4 heures après la 3^{ème} injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale ;
 - Les patients nécessitant une hospitalisation pour la COVID-19, traités préalablement par des anticoagulants oraux ou des anti-vitamine K (AVK), devrait être relayés par une héparinothérapie à dose curative comme décrit en haut ;
 - La durée du traitement anticoagulant dépend de l'évolution clinique et biologique. L'arrêt de l'anticoagulation pourra être envisagé après stabilisation clinique, disparition des symptômes depuis plus de 48 heures, marche possible et normalisation du bilan inflammatoire. En l'absence d'événements thromboemboliques et vue le caractère transitoire du risque, la prescription des anticoagulants oraux à long termes expose au risque de complications hémorragiques.

DFG*	Poids réel	Énoxaparine	Tinzaparine	Nadroparine	Deltaparine
> 30	60 à 80 kg	6 000 UI x 2/j	10 000 UI/j	7 600 UI/j	12 500 UI/j
	80 à 99 kg	8 000 UI x 2/j	14 000 UI/j	9 500 UI/j	15 000 UI/j
	≥ 100 kg	10 000 UI x 2/j	18 000 UI/j	5 700 UI x 2/j	18 000 UI/j
15 à 30	Tous les poids	2 000 UI x 2/j	Absence d'ajustement posologique pour ce DFG		

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en ml/min/1,73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

Tableau 2 : anticoagulation par les HBPM à dose curative en fonction du poids réel

² Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. Vol. 18, J. Thromb. Haemost 2020; 18: 1859–65.

³ Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158:1143–63.

IV. CORTICOTHÉRAPIE

- La corticothérapie doit être prescrite chez tout patient COVID (sans limite d'âge) hospitalisé et requérant une oxygénothérapie (quel que soit le débit), y compris ceux sous assistance respiratoire (VNI ou ventilation mécanique) ;
- La molécule recommandée en première intention est la Dexaméthasone ;
- La dose recommandée : 6 mg/j par voie intraveineuse (IV) ou par voie orale (même biodisponibilité, en l'absence de trouble de conscience), pendant 7 à 10 jours ;
- En cas d'indisponibilité de la Dexaméthasone, la Méthylprednisolone peut être prescrite à la dose de 40 mg/12 h par voie IV ou Prédnisolone 40 mg/j par voie orale (en dehors des troubles de conscience) pendant 5 à 7 jours.
- En cas d'indisponibilité de la Dexaméthasone, l'Hydrocortisone ⁴ peut être prescrite à la dose de 50 mg/6h (150 mg/24h) par voie IV ou orale (en dehors des troubles de conscience) pendant 7 jours ;
- Il est à rappeler que la surveillance de la glycémie⁵ pour les patient sous corticothérapie est obligatoire.

V. TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

- Compte tenu de l'efficacité constatée et le rapport bénéfice/risque concernant l'association Hydroxychloroquine-Azithromycine, sa recommandation est toujours en vigueur pour les patients stables, peu symptomatiques traités à domicile ou symptomatiques hospitalisés ne requérant pas de débits élevés d'oxygène (< 6 l/min) ;
- L'association Hydroxychloroquine-Azithromycine est discutée pour les patients hospitalisés en USI ou en réanimation nécessitant une assistance respiratoire (OHD, VNI ou ventilation mécanique) ;
- Pas d'indication de l'association Lopinavir-Ritonavir pour les patients COVID (stables ou instables) ;
- La prescription de l'Azithromycine seule associée à la vitaminothérapie en ambulatoire chez les patients stables sans comorbidités n'est pas recommandée par nos experts par manque de données suffisantes.

VI. TRAITEMENT ANTI-INTERLEUKINE 6

- Le Tocilizumab (Actemra®) doit être prescrit chez les patients mis sous oxygénothérapie à faible débit (< 6 l/min) avec état inflammatoire biologique, ne requérant pas d'apport d'oxygène à haut débit (> 6 l/min) ni d'assistance respiratoire (VNI ou ventilation mécanique) ⁶ ;
- Pour les sujets âgés chez qui le rapport bénéfice/risque de la mise sous ventilation mécanique est évalué a priori comme défavorable, l'administration de Tocilizumab est à envisager au cas par cas, dans la mesure où il n'a pas montré de gain en termes de mortalité ;
- Posologie de Tocilizumab : 4 – 8 mg/kg administré en IV sur 1 heure, après dilution dans une solution de 50 ml (patients < 30 kg) ou 100 ml (patients ≥ 30 kg) de chlorure de sodium à 0,9 % ; renouvelable une fois 48h après la première dose en l'absence d'amélioration de l'état clinique, respiratoire en particulier.

VII. ANTIBIOTHÉRAPIE ET COVID

- Pas d'antibiothérapie systématique face à une pneumonie suspectée ou confirmée au SARS-CoV 2 ;
- Avant confirmation virologique, une antibiothérapie probabiliste pourra être discutée en présence de signes de gravité (FR ≥ 30/min, désaturation, signes de lutte ou d'épuisement respiratoire, confusion ou obnubilation) ou foyers crépitants ou de condensation dans un contexte de fièvre ou d'élévation de la procalcitonine, après réalisation de prélèvements bactériologiques (ECBC, antigénurie à légionelle si disponible, PCR multiplex si disponible) :
 - o En présence de signes de gravité : Ceftriaxone 2 g/jour ± Lévofoxacine ou Moxifloxacine (si légionelle +). Attention à l'association des quinolones avec l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine (Allongement de l'espace QT),

⁴ L'Hydrocortisone a des propriétés glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes alors que la Dexaméthasone a des propriétés principalement glucocorticoïdes

⁵ Voir recommandations SMMU-SMAAR sur la gestion de l'hyperglycémie chez les patients COVID-19 diabétiques

⁶ IO Rosas, N Brau, M Vaters et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

- En l'absence de signes de gravité : Amoxicilline + Acide clavulanique 1 g x 3/jour (Macrolides en cas d'allergie aux β -lactamines).
- Il n'y a pas d'indication à réaliser des hémocultures, sauf en cas de doute diagnostique, de procalcitonine élevée ou de pneumopathie liée aux soins ;
- La durée totale de l'antibiothérapie est de 5 à 7 jours, avec réévaluation à 72 h de la prescription ;
- En cas de pneumonie secondaire, une antibiothérapie anti-pyocyanique pourra être discutée après prélèvements endo-bronchiques (aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire), si le patient a déjà reçu un traitement probabiliste en ambulatoire par β -lactamines en présence de facteur de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* : Pipéracilline-Tazobactam 4 g/6 h ou Céfépime 2 g/8 h ou Imipénème 1 g/8 h \pm Amikacine 20 mg/kg/jour ;
- En période hivernale d'épidémie grippale, dans le cadre de la pandémie COVID-19, il convient de faire une PCR multiplex (incluant le virus de la grippe) ; si la PCR pour la grippe est positive il convient de prescrire l'Oseltamivir 75 mg x 2/jour par voie orale pendant 5 à 10 jours.

VIII. PLACE DU PLASMA DE CONVALESCENTS

- L'administration de plasma issu de patients immunisés contre le SARS-CoV 2 est bénéfique pour les patients en situation de lymphopénie B⁷ ;
- En dehors du cas cité, les experts de la SMMU et de la SMAAR ne recommandent pas l'utilisation du plasma de convalescents.

IX. SORTIE ET SUIVI AMBULATOIRE

- La sortie pourra être envisagée après sevrage en oxygène \geq 12 heures en absence de désaturation au test de la marche de 5 minutes ;
- Pour certains patients et sous conditions, il est possible d'organiser une oxygénothérapie à domicile si l'oxygéno-dépendance < 2 l ;
- Il n'y a pas lieu de prescrire des anticoagulants oraux en relais à l'anticoagulation initiale et en dehors d'événements thromboemboliques ;
- Après la sortie, un confinement à domicile est nécessaire au minimum jusqu'à J10 du début des symptômes ; un masque facial doit être porté en permanence pendant toute la durée de l'isolement ;
- Un arrêt de travail doit être prescrit jusqu'à J10 du début des symptômes, en l'absence d'aggravation.

⁷ T Huesco, C Pouderoux, H Péré et al. Convalescent plasma therapy for B-Cell depleted patients with protracted COVID-19 disease. Blood (IF 17.543)
Pub Date : 2020-09-21 , DOI: 10.1182/blood.2020008423

PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION AU SARS-COV 2 EN FONCTION DE LA GRAVITÉ DU TABLEAU CLINIQUE

		Forme légère	Forme modérée	Forme sévère	Forme critique
Pneumonie		Absente	Légère à modérée	Sévère	Hypoxémiante
FC (b/min)		Normale	≥ 90	≥ 100	> 100 ou < 50
Syndrome grippal		+	+	+	+++
Asthénie		+	++	++	+++
Signes respiratoires	FR (c/min)	12 – 20	20 – 29	≥ 30	> 30 ou < 10
	Signes de lutte	Absents	+	++	+++
	SpO2 AA (%)	≥ 95	90 – 95	≥ 90	< 90
	Oxygénothérapie	Non nécessaire	< 6 l/min Lunettes	6 – 10 l/min MHC / OHD / VNI	OHD / VNI / VM ± ECMO
SDRA	PaO2/FiO2 ou SpO2/FiO2	Non indiqué	Non nécessaire	< 300 mmHg	< 200 mmHg
TDM thoracique		Non indiquée	Atteinte 10 – 25 %	Atteinte 25 – 50 %	Atteinte ≥ 50 %
Q-SOFA		0	< 2	≥ 2	≥ 2
Défaillance d'organes (DO)		Absente	1 DO Modérée (rénale, hépatique ou cardiovasculaire)	2 DO (respiratoire, rénale, hépatique, neurologique ou cardiovasculaire)	> 2 DO ± CIVD
Comorbidités		Absentes	Présentes & équilibrées	Présentes & non équilibrées ou instables	Présentes & non équilibrées ou instables
Inflammation	CRP (mg/l)	Normale	< 40	40 – 100	> 100
Hémostase	TP (%)	Normal	60 – 70	< 60	< 50
	D-Dimères (g/l)	Normaux	≥ 1	≥ 1	≥ 2
	Fibrinogène	Normal	4 – 8	> 8	> 8
NFS	Leucocytes/mm ³	Normaux	< 10 000	< 10 000	< 10 000
	Lymphocytes	Normaux	< 400	< 400	< 400
Lactates		< 2	≥ 2	≥ 2	≥ 4

Orientation	Traitement à domicile	Service COVID sous oxygène	USI	Réanimation
--------------------	-----------------------	----------------------------	-----	-------------

Oxygénation	Non indiquée	Lunettes	MHC / OHD / CPAP / VNI	VNI / VM ± ECMO
Anticoagulation	HBPM préventive	HBPM curative (HNF si DFG < 15)	HBPM curative (HNF si DFG < 15)	HBPM curative (HNF si DFG < 15)
Aspirine	100 mg/j Sauf CI	100 mg/j Sauf CI	100 mg/j Sauf CI	100 mg/j Sauf CI
Corticothérapie	Non indiquée	DEXA 6 mg/j MPr 40 mg x 2/j Pr 40 mg/j HSHC 50 mg x 3/j	DEXA 6 mg/j MPr 40 mg x 2/j Pr 40 mg/j HSHC 50 mg x 3/j	DEXA 6 mg/j MPr 40 mg/j Pr 40 mg/j HSHC 50 mg x 3/j
Antiviraux & apparentés	Hydroxychloroquine + Azithromycine	Hydroxychloroquine + Azithromycine	Discuter Hydroxychloroquine + Azithromycine	Non indiqués
Anti-interleukine 6	Non indiqué	Tocilizumab	Tocilizumab	Non indiqué
Vitaminothérapie	Zinc / Vit C / Vit D	Zinc / Vit C / Vit D	Zinc / Vit C / Vit D	Zinc / Vit C / Vit D
Antibiotiques	Non indiqués	Non indiqués	Non indiqués sauf surinfection	Non indiqués sauf surinfection
Décubitus ventral	Non indiqué	À discuter	Oui si tolérable	Oui
Nutrition / Hydratation	+++	+++	+++	+++