

### Objet et domaine d'application

Ce protocole décrit les recommandations de prise en charge des patients suspects Covid19 ou Covid19 confirmés au sein de l'HPA.

Ces recommandations sont susceptibles d'être modifiées selon l'évolution des connaissances.

### Destinataires

Pneumologues, Urgentistes, Réanimateurs, Anesthésistes, Infectiologues, Médecins internistes

### Documents associés

Cf. Annexes du protocole :

- ASSOCIATION DECONSEILLÉE DU KALETRA 200/50MG
- ASSOCIATION DECONSEILLÉE DU PLAQUENIL 200MG
- CONTRE-INDICATIONS DU KALETRA 200/50MG
- CONTRE-INDICATIONS DU PLAQUENIL 200MG

### Recommandations

#### 1. Indications d'hospitalisation

- Hospitalisation Indispensable :
  - Saturation < à 94% air ambiant
  - Dyspnée de repos ou à l'effort mineur (marche)
  - Scanner: atteinte bilatérale majeure (touchant plus de 3 lobes)
  - Comorbidités majeures : âge > 65 ans, Insuffisance d'organe chronique (respiratoire, rénale, dialysé, hépato-cellulaire avec cirrhose > stade B), diabète immunodépression dont hémopathies et cancer, obésité avec IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, grossesse au 3<sup>e</sup> trimestre

#### 2. Prise en charge initiale

- Isolement strict (Gouttelette + contact)
- Préciser dans le dossier la date du premier jour des symptômes
- Recherche de signes : FR > 30, SatO<sub>2</sub> < à 90% ou O<sub>2</sub> ≥ 6 l/mn pour obtenir satO<sub>2</sub> > 96 %,
- FC > 120/mn, Pas < 90 mmHg, marbrures, troubles de vigilance
- ECG pour mesure de l'espace QT
- Biologie initiale:
  - NFS, TP, TCA, CRP, PCT fibrinogène, Ionogramme sanguin, urée, créatinine, ferritine, BHC, triglycérides, D-Dimère, CPK, LDH, hémocultures, test grippe, Antigénurie légionnelle, Gaz du Sang.
  - Beta-HCG chez femme en âge de procréer
  - Selon l'âge du patient, sérologies de dépistage : VIH, VHB, VHC
- Imagerie thoracique : non systématique TDM non injectée si signe de gravité ou de pneumonie
  - **Si TDM: → filière Covid 19, appeler le 2313**
  - Avec injection pour recherche EP en réanimation ou signe initiale de gravité important

- PCR COVID 19 sur frottis naso-sinusien
- **Si possible : définir les patients en limitation de soins** en remplissant la « [Fiche Covid d'orientation des patients pré-réanimatoire](#) »

### 3. Traitements non spécifiques :

- Oxygénothérapie pour sat O2 objectif 94 % sauf IRC
- Pas d'aérosols sauf nécessité absolue – (Privilégier ventoline / sérétide avec chambre d'inhalation)
- Pose d'une VVP systématique
- Hydratation sans remplissage massif
- Antalgique/antipyrétique: paracétamol / tramadol / Acupan...
- **Contre-indication aux AINS**
- Antibiothérapie :
  - **Amoxicilline + Acide clavulanique (3g/j) ou Ceftriaxone (1g/j) si**
    - Foyer auscultatoire ou radiologique, CRP > 50mg/L, PCT positive IRC, aggravation de l'état respiratoire
  - **Association Ceftriaxone + Spiramycine 1,5MU 3/j** : si signes de gravité et éléments pour surinfection
    - C3G : privilégier la Ceftriaxone pour limiter le nombre d'entrée dans la chambre.

Alternative à la Spiramycine : Azithromycine 250mg 1/j ou Roxithromycine 150mg 2x/jour

Le choix de l'azithromycine par rapport aux autres macrolides ne repose sur aucune preuve scientifique

→ Réévaluer l'arrêt de l'antibiothérapie à 48 h : Arrêt si PCT négative, si pas d'amélioration de la CRP et résultat de l'antigénurie légionelle

- Anticoagulation préventive: Lovenox 0.4 ml x 1/j (si syndrome inflammatoire important et signe de gravité O2 > 4L/min pour obtenir une saturation > à 94% : Lovenox double dose : 0,4mL x 2/jour)
- Si corticothérapie au long court ne pas arrêter et discussion au cas par cas
- Surveillance: SatO2, FR, température, auscultation pulmonaire, signes de lutte / 8 h
- En cas d'aggravation clinique respiratoire évaluer le risque d'EP: dosage des D-Dimères si se positivent en comparaison aux D-Dimères d'admission : faire demande d'angioTDM thoracique à la recherche d'EP

**4. Critères d'avis des réanimateurs:**

- Dégradation en quelques heures de la SatO<sub>2</sub> surtout à partir de 4 l O<sub>2</sub> pour une saturation à 94%
- ou autre signes de gravité : signes de sepsis ou choc, polygnée

**5. Traitement spécifique:**

*(Aucun traitement ne fait actuellement l'objet d'un consensus. Ces recommandations seront réactualisées selon l'évolution des connaissances et/ou la participation à un essai clinique)*

- Signes cliniques modérés pas de pneumonie et pas de FDR : → **pas de traitement**
- Signes cliniques de sévérité (O<sub>2</sub> > 3L/min) hors réanimation avec symptômes de moins de 10 jours

**OPTION N°1** : → KALETRA 200/50 2 cp X 2 pendant 10 à 14j

CI : Insuffisance Hépatocellulaire sévère et interactions médicamenteuses (cf Annexe ci jointe) ou <http://www.covid19-druginteractions.org/>

**OPTION N°2** : **OU** → PLAQUENIL 200 mg 1 cp x 2/jour pendant 10 jours (posologie maximum 1cp x 3/jour)

- La dose de charge n'est pas recommandée
- Une surveillance ECG avec mesure du QT est fortement recommandée en particulier si co-administré avec d'autres médicaments indispensables qui majorent le QT.

CI : Trouble du rythme cardiaque, rétinopathie, associations médicamenteuses (cf Annexe ci jointe)

**► !! NE PAS ASSOCIER LES DEUX OPTIONS THERAPEUTIQUES : MAJORATION DU RISQUE DE TOXICITE CARDIAQUE !!**

- Hospitalisation en réanimation :

**OPTION N°1** : → Remdesivir 200 mg en dose de charge puis 100 mg/j pendant 10 à 14 jours

Voir avec la pharmacie pour la demande nominative

**OPTION N°2** : → KALETRA 200/50 2 cp X 2 pendant 10 à 14 j

CI : Insuffisance Hépatocellulaire sévère et interactions médicamenteuses cf Vidal, HM ou <http://www.covid19-druginteractions.org/>

**OPTION N°3** : → PLAQUENIL 200 mg 1 cp x 2 pendant 10 jours (posologie maximum 1cp x 3/jour)

CI : Trouble du rythme cardiaque, rétinopathie, associations médicamenteuses (cf Annexe ci jointe)

**6. Critères de sortie d'hospitalisation :**

- Sevrage en oxygène depuis au moins 48h
- Marche possible sans gêne ni dyspnée ou désaturation
- Apyrexie depuis au moins 48h
- Asthénie et la toux sont des symptômes qui peuvent persister plusieurs semaines
- Pas de RT-PCR de contrôle à faire à la sortie

- A discuter :
  - RAD avec oxygène et (auto)surveillance de la saturation par achat d'un oxymètre
  - Sortie en SSR sous oxygène

L'ajout d'immunosuppresseur comme corticoïdes ou autres (anti-IL6, Interferon pégylé...) fait l'objet de recherche et débat sans consensus ni de recommandation, la discussion devra se faire au cas par cas.

**L'initiation d'un traitement spécifique est à discuter au cas par cas et l'inclusion dans un essai clinique est à privilégier.**

**En se basant sur les recommandations de la COMAI du CHU de Bichat en date du 26 mars 2020 nous proposons :**

- Première intention du syndrome de relargage cytokinique
  - Critères :
    - Syndrome inflammatoire avec CRP > 50mg/L
    - Besoin en O<sub>2</sub> > 3L/min pour obtenir une saturation > 94%
    - Evolution supérieure au 7<sup>ème</sup> jour du début des symptômes
    - Avec une images scannographiques compatible dans les 48h (élimination de diagnostic différentiel : surinfection, embolie pulmonaire...)
  - Corticostéroïdes :
    - Dexaméthasone 20mg/jour pendant 3 jours puis 10mg/jour pendant 3 jours puis Stop  
**OU**
    - Prednisone 120mg/jour pendant 3 jours puis 60mg/jour pendant 3 jours puis Stop  
**ET**
    - Déparasitage par Ivermectine dose unique (1cp par 15kg de poids corporel) en cas de séjour même ancien en zone tropicale
    - +/- Anakinra (anti IL1) 100mg/j sous-cutané pendant 5 jours puis stop si besoin en oxygène > 6L/min pour obtenir une saturation > 94% au delà du 3eme jour des corticoïdes.
- Première intention du SDRA (quelque soit le délai d'apparition vis à vis du 1<sup>er</sup> jour des symptômes), non possiblement transférable en réanimation
  - Dexaméthasone 20mg/jour pendant 3 jours puis 10mg/jour pendant 3 jours puis Stop  
**ET**
  - Anakinra (anti IL1) 100mg/j sous-cutané pendant 5 jours puis stop  
**ET**
  - Déparasitage par Ivermectine dose unique (1cp par 15kg de poids corporel) en cas de séjour même ancien en zone tropicale

**Posologie des corticoïdes à diviser par 2 si co-prescription avec lopinavir/ritonavir (Kaletra)**

**Annexes**

**ASSOCIATION DECONSEILLÉE DU KALETRA 200/50MG**

**Interaction du Kaletra sur :**

Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)  
Irinotecan  
Midazolam  
Lumefantrine  
Voriconazole  
Lamotrigine  
Rivaroxaban  
Apixaban  
Ulipristal  
Oxycodone  
Tamsulozine  
Inhibiteurs de Tyrosine kinase  
Riociguat  
Regorafenib  
Simeprevir  
Vinca alcaloïdes cytotoxiques  
Olaparib  
Tratuzumab emtansine  
Silodosine

**Interactions sur le Kaletra :**

Atorvastatine  
Estroprogestatifs contraceptifs – Progestatifs contraceptifs  
Halofantrine  
Corticoïdes inhalés et systémiques  
Alfuzosine  
Atovaquone  
Colchicine  
Antagonistes des canaux calciques  
Quinidine  
Boceprevir  
Telaprevir  
Bedaquiline  
Tolterodine tartrate  
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5  
Cyproterone  
Delamanide

**ASSOCIATION DECONSEILLEE DU PLAQUENIL 200MG**

---

Amiodarone  
Amisulpride  
Chloroquine  
Chlorpromazine  
Cocaine  
Crizotinib  
Cyamémazine  
Disopyramide  
Dronedarone  
Droperidol  
Erythromycine IV  
Flupentixol  
Fluphenazine  
Halofantrine  
Haloperidol  
Hydroquinidine  
Hydroxychloroquine  
Levomepromazine  
Lumefantrine  
Mequitazine  
Methadone  
Moxifloxacin  
Pentamidine  
Pimozide  
Pipamperone  
Pipotiazine  
Quinidine  
Sotalol  
Spiramycine  
Sulpride  
Tiapride  
Toremifene  
Vandetanib

---

**CONTRE-INDICATIONS DU KALETRA 200/50MG**

---

**Interactions du Kaletra sur :**

Millepertuis  
Simvastatine (Zocor<sup>®</sup>, Inegy<sup>®</sup> en association)  
Quinidine (Quinimax<sup>®</sup>)  
Quetiapine (Xeroquel<sup>®</sup>)  
Ivadrabine (Procoralan<sup>®</sup>)  
Dronedarone (Multaq<sup>®</sup>)  
Dapoxetine (Priligy<sup>®</sup>)  
Ticagrelor (Brilique<sup>®</sup>)  
Telithromycine (Ketek<sup>®</sup>)  
Naloxegol (Moventig<sup>®</sup>)  
Venetoclax (Venclyxto<sup>®</sup>)

**Interactions sur le Kaletra :**

Rifampicine (Rifadine<sup>®</sup>)  
Dérivés de l'ergot de seigle  
Eplerenone (Inspra<sup>®</sup>)  
Lomitapide (Lojuxtsa<sup>®</sup>)  
Pimozide (Orap<sup>®</sup>)  
Domperidone (Motilim<sup>®</sup>)  
Solifenacine succinate (Vesicare<sup>®</sup>)  
Fesoterodine fumarate (Toviaz<sup>®</sup>)  
Inhibiteurs de laphosphodiesterase 5  
Eliglustat tartrate (Cerdelga<sup>®</sup>)  
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier<sup>®</sup>)

---

**CONTRE-INDICATIONS DU PLAQUENIL 200MG**

---

Substances susceptibles de donner des torsades de pointes :

Citalopram (Seropram<sup>®</sup>)  
Domperidone (Motilim<sup>®</sup>)  
Escitalopram (Seroplex<sup>®</sup>)  
Hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>)  
Piperaquine (Eurartesim<sup>®</sup>)