

Dyspnée

Covid-19

Infection à coronavirus dit
de Wuhan (SARS-Cov2)



DATE 24/01/2020
CONTACT Dr Paul Pardon
TEL +32(0)2 524 98 54
E-MAIL paul.pardon@health.fgov.be

OBJET **Nouveau Coronavirus (2019-nCoV) à Wuhan, Chine**

Cher médecin en chef, chère consœur, cher confrère,

Les autorités chinoises ont signalé une épidémie de nouveau coronavirus (2019-nCoV) à Wuhan, en Chine. Des cas ayant un historique de voyage à Wuhan ont également été signalés dans d'autres régions de Chine ainsi que dans plusieurs autres pays.

Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux et la dyspnée. L'infection peut causer une maladie bénigne et une pneumonie légère à sévère. Des rares cas de décès ont été signalés chez des patients présentant une comorbidité. La transmission d'homme à homme est confirmée, mais des informations complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'importance de cette transmission.

La probabilité qu'un voyageur infecté par le virus en Chine arrive en Belgique est actuellement estimée comme étant modérée. Les fêtes liées au nouvel an chinois, fin janvier, entraîneront une augmentation des voyages de et vers la Chine, ce qui augmente également les risques de cas possibles en Belgique.

Il est recommandé aux voyageurs qui présentent de la fièvre accompagnée de symptômes respiratoires durant leur voyage ou dans les deux semaines après leur retour de Chine de prendre contact avec leur médecin par téléphone et de mentionner leur voyage.

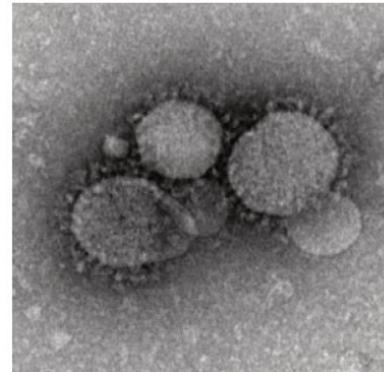
Par précaution, nous vous demandons d'être vigilant avec les patients fébriles qui ont récemment voyagé en Chine. Ci-dessous, vous trouverez la définition de cas et les mesures à prendre si un patient y répond. Les informations et les procédures les plus récentes sont disponibles sur [le site web de Sciensano](#).

Pourriez-vous diffuser d'urgence ces informations en interne auprès des services des maladies infectieuses et respiratoires, d'hygiène hospitalière, des urgences, des soins intensifs, cliniques du voyage ou vers tout autre service qui vous semble utile ?

Coronavirus

- famille comptant un grand nombre de virus qui peuvent provoquer des maladies très diverses chez l'homme, allant du rhume banal au SDRA, et qui causent également un certain nombre de maladies chez l'animal.

- 3 formes graves chez l'homme:
 - SRAS (2003)
 - syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)
 - Covid-19 (2019)
 - Plus de 6 millions de morts en 2 ans (> 20 ?)



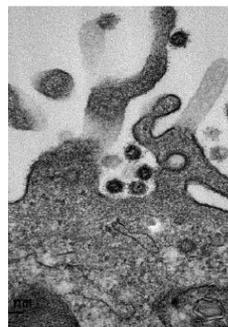


médecine/sciences 2020 ; 36 : 633-41

Les coronavirus, ennemis incertains

Dylan Juckel, Jean Dubuisson, Sandrine Belouzard

> Les coronavirus sont une famille de virus qui infectent un grand nombre de mammifères et d'oiseaux. Cette famille de virus est connue pour sa capacité à franchir les barrières d'espèces et à en infecter de nouvelles. La pandémie actuelle de COVID-19 (*coronavirus disease 19*) est la conséquence de la troisième émergence de coronavirus, la plus récente, dans la population humaine depuis le début du siècle, celle du SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Les coronavirus sont des virus envelop-



Virologie moléculaire
et cellulaire des coronavirus,
Centre d'infection et d'immunité
de Lille, Institut Pasteur de Lille,
Université de Lille, CNRS, Inserm,
CHRU, 59000 Lille, France.
sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr
jean.dubuisson@ibl.cnrs.fr



REVUES

SYNTHÈSE

| Genre | Sous-genre | Espèce |
|-------------------|--|--|
| Alphacoronavirus | Colacovirus | Coronavirus de chauve-souris CDPHE15 |
| | Decacovirus | Coronavirus de chauve-souris HKU10 |
| | | Alphacoronavirus de chauve-souris Grand rhinolophe (HuB-2013) |
| | Duvinacovirus | Coronavirus humain HCoV-229E |
| | Luchacovirus | Coronavirus de rat |
| | Minacovirus | Coronavirus de vison et de furet |
| | Minunacovirus | Coronavirus de chauve-souris <i>Miniopterus</i> (HKU8) |
| | Myotacovirus | Coronavirus de chauve-souris <i>Myotis ricketti</i> Sax-2011 |
| | Nyctacovirus | Coronavirus de chauve-souris <i>Nyctalus velutinus</i> SC-2013 |
| | Pedacovirus | Virus de la diarrhée épidémique porcine (PEDV) |
| | | Coronavirus de chauve-souris <i>Scotophilus</i> 512 |
| | Rhinacovirus | Coronavirus de chauve-souris <i>Rhinolophus</i> HKU2 |
| | Setracovirus | Human coronavirus NL63 |
| | Coronavirus de chauve-souris proche de NL63 (BtkYNL63-9b) | |
| Tegacovirus | Alphacoronavirus 1 (virus félin et canin) | |
| | Virus de la gastroentérite transmissible (TGEV, virus de porc) | |
| Betacoronavirus | Embecovirus | Betacoronavirus 1 (coronavirus humain OC43 et coronavirus bovin) |
| | | Coronavirus humain HKU1 |
| | | Coronavirus murin (MHV, mouse hepatitis virus) |
| | | China <i>Rattus</i> coronavirus HKU24 |
| | | Bat Hp-betacoronavirus/Zhejiang2013 |
| | Hibecovirus | coronavirus de hérisson 1 |
| | Merbecovirus | Virus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et virus proches (humain, dromadaire, chauve-souris) |
| | Coronavirus de chauve-souris <i>Pipistrellus</i> HKU5 | |
| | Coronavirus de chauve-souris <i>Tylonycteris</i> HKU4 | |
| Nobecovirus | Coronavirus de chauve-souris roussettes (HKU9 et GCCDC1) | |
| Sarbecovirus | Coronavirus du SARS et virus proches du SARS | |
| Deltacoronavirus | Andecovirus | Coronavirus de canard (HKU20) |
| | Buldecovirus | Coronavirus de porc HKU15 |
| | | Coronavirus de passereaux (HKU13 et HKU16) |
| | Herdecovirus | Coronavirus des biphoreaux (HKU19) |
| Moordecovirus | Coronavirus des poules d'eau (HKU21) | |
| Gamma coronavirus | Cegacovirus | Coronavirus du béluga (SW1) |
| | Igacovirus | Coronavirus aviaires infectant les poulets, pigeons, dindes |

Tableau 1. Les différents coronavirus (liste non exhaustive).

CLASSIFICATION DES CORONAVIRUS RESPONSABLES D'INFECTIONS RESPIRATOIRES CHEZ L'HOMME

| Genre | Alphacoronavirus | Betacoronavirus |
|---------|------------------------|--|
| Souches | HCoV-229E HCoV-NL63 | HCoV-HKU1 HCoV-OC43 SARS-CoV-1 SARS-CoV-2 MERS-CoV |

Tableau 1. Les coronavirus humains (HCoV) « classiques », responsables d'infections peu sévères chez l'immunocompétent, sont représentés en noir ; les HCoVs « émergents », responsables d'infections sévères, sont représentés en blanc (d'après les réf. 1 et 2).

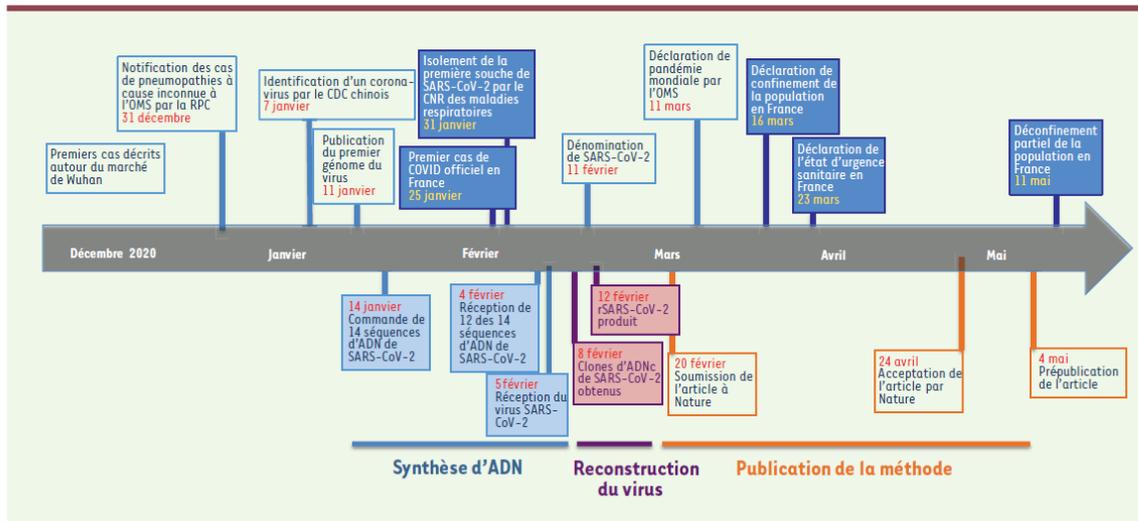


Figure 1. Cinétique de l'épidémie et de la reconstruction synthétique du SARS-CoV-2. Au-dessus de la flèche : encadré bleu, fond blanc : épidémie en République populaire de Chine ; encadré bleu, fond bleu : épidémie en France. En dessous de la flèche : encadré bleu, fond bleu ciel : étape de synthèse des gènes ; encadré violet, fond rose : reconstruction du virus ; encadré orange, fond blanc : publication de la méthode.

Article

A new coronavirus associated with human respiratory disease in China

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

Received: 7 January 2020

Accepted: 28 January 2020

Published online: 3 February 2020

Open access

 Check for updates

Fan Wu^{1,7}, Su Zhao^{2,7}, Bin Yu^{3,7}, Yan-Mei Chen^{1,7}, Wen Wang^{4,7}, Zhi-Gang Song^{1,7}, Yi Hu^{2,7}, Zhao-Wu Tao², Jun-Hua Tian³, Yuan-Yuan Pei¹, Ming-Li Yuan², Yu-Ling Zhang¹, Fa-Hui Dai¹, Yi Liu¹, Qi-Min Wang¹, Jiao-Jiao Zheng¹, Lin Xu¹, Edward C. Holmes^{1,5} & Yong-Zhen Zhang^{1,4,6} 

Emerging infectious diseases, such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and Zika virus disease, present a major threat to public health^{1–3}. Despite intense research efforts, how, when and where new diseases appear are still a source of considerable uncertainty. A severe respiratory disease was recently reported in Wuhan, Hubei province, China. As of 25 January 2020, at least 1,975 cases had been reported since the first patient was hospitalized on 12 December 2019. Epidemiological investigations

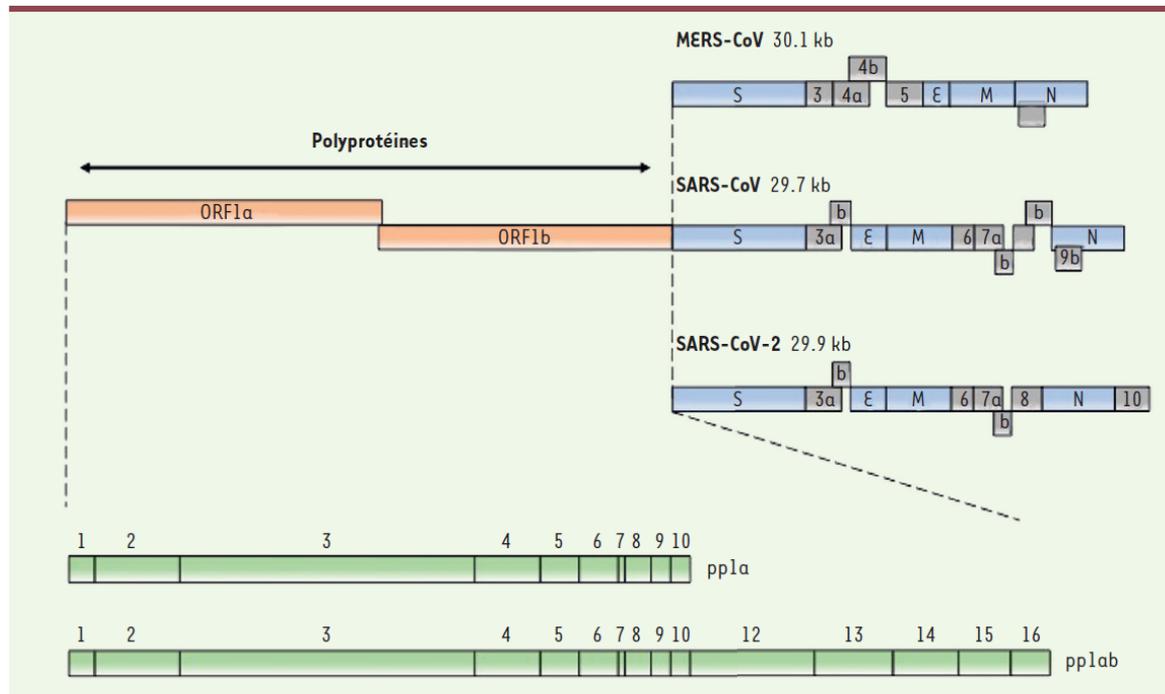


Figure 2. Organisation schématique du génome des coronavirus. Les deux premiers tiers du génome (orange) codent les polyprotéines pp1a et pp1ab. Ces polyprotéines (vert) sont à l'origine de 16 protéines non structurales qui sont générées par clivage protéolytique. Le dernier tiers du génome code les protéines structurales (en bleu) et les protéines accessoires (en gris).

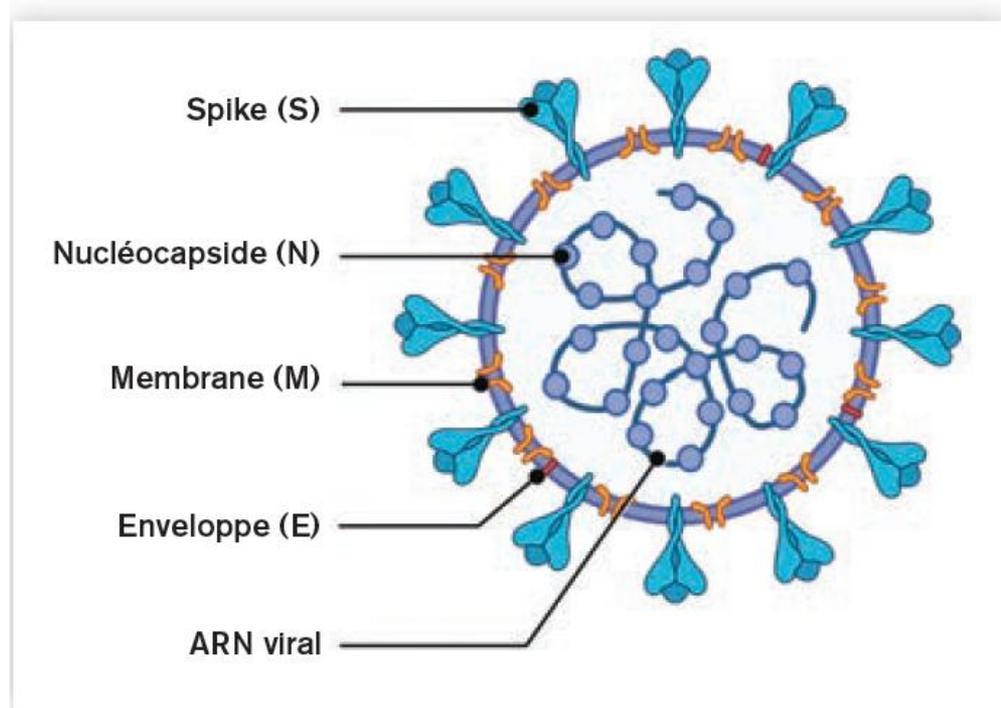


Figure 1. Structure du virion du virus du SARS-CoV-2. L'enveloppe est constituée d'une bicouche lipidique contenant les protéines S, E et M. La nucléoprotéine N encapside et protège la molécule d'ARN viral. (Figure réalisée avec BioRender)

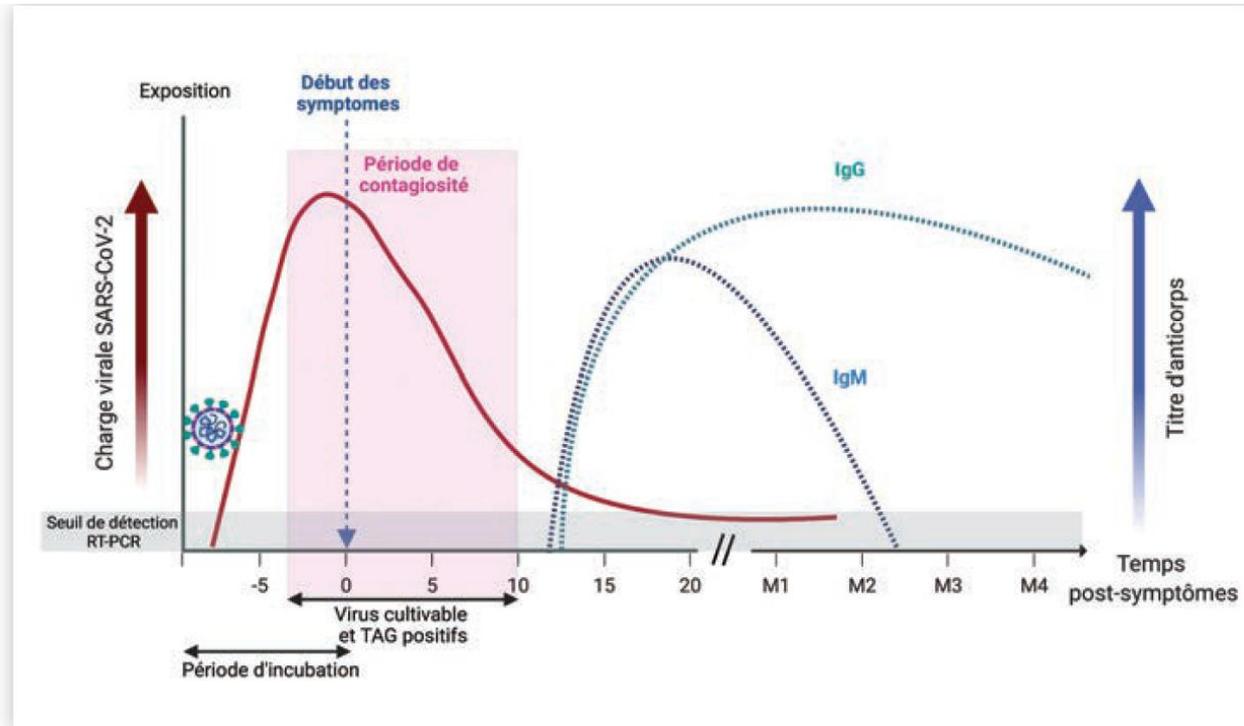
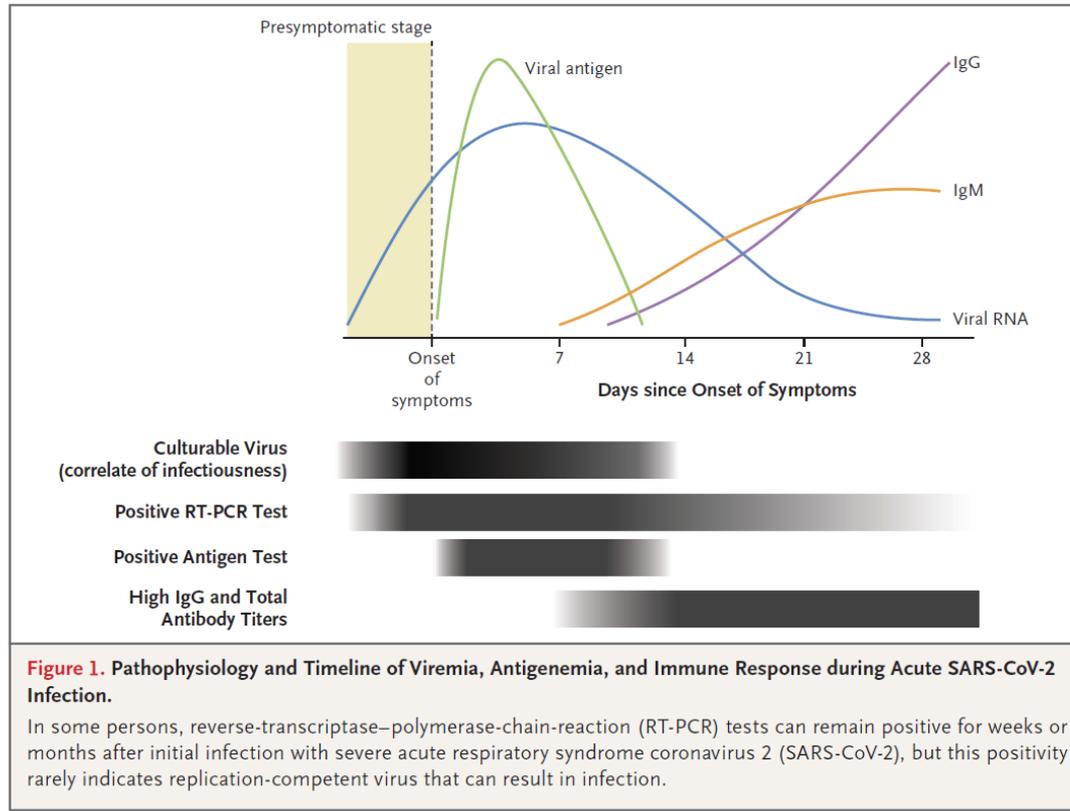


Figure 2. Représentation schématique de l'évolution de différents marqueurs biologiques au cours de l'histoire naturelle de l'infection par le SARS-CoV-2. (Figure réalisée avec BioRender, d'après les réf. 6, 16 et 17). IgG : immunoglobulines G ; IgM : immunoglobulines M ; RT-PCR : réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse ; TAG : tests antigéniques.

Diagnostic



Diagnostic

- Test de référence (étalon): identification d'ARN SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques
 - RT-PCR : haute spécificité (95%), sensibilité (70 à 85%) dépend du moment et du type d'échantillon prélevé (nasopharyngé > salivaire)
 - Environ 15 à 30 % des personnes testées atteintes ont un résultat faussement négatif (surtout tests salivaires)
- AG : bonne spécificité (95 %) mais faible sensibilité (56-60 %)
 - À la base des autotests
- AC : IgG détectés dans 90 % des cas après 2 semaines et dans 100 % des cas après 4 semaines

Rapid Diagnostic Testing

Table 2. Summary of Major Guidelines and Recommendations for RDTs to Detect SARS-CoV-2.*

| Guideline or Recommendation | WHO | CDC | ECDC | IDSA |
|--|------|----------|------------------------------------|--------------------------|
| Endorsement of RDTs | | | | |
| Antigen-based RDT | Yes | Yes | Yes | No |
| Molecular RDT | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Testing indication | | | | |
| Person with symptoms of Covid-19 | Yes | Yes | Yes | Yes, molecular test only |
| Asymptomatic person with high pretest probability of infection | Yes | Yes | Yes | Yes, molecular test only |
| Screening in asymptomatic person with low pretest probability of infection | Yes† | Yes | Yes, if population prevalence ≥10% | Yes, molecular test only |
| Specific situation | | | | |
| Repeat serial RDTs after negative test, if high clinical suspicion | Yes† | Yes | Yes | No |
| Confirmatory testing recommended | No | No | Yes‡ | Yes§ |
| Timing for testing an asymptomatic person after an exposure | NC | 5–7 days | 2–7 days | NC |
| Provide support for patient performing swab specimen collection | No | Yes | No | Yes |
| Endorse home-based RDT | No | Yes | NC | NC |
| Case registration, isolation, and contact tracing | Yes | Yes | Yes | NC |

* ECDC denotes European Center for Disease Prevention and Control, IDSA Infectious Diseases Society of America, NC no comment in guideline document, RDT rapid diagnostic test, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

† The WHO endorses antigen-based RDTs for serial screening strategies when there is a suspected outbreak of Covid-19 in congregate settings, including schools, nursing homes, and health care facilities, and emphasizes that these tests will be most reliable in settings with ongoing transmission, which they define as a test positivity rate of 5% or higher.²²

‡ The ECDC recommends confirmation of all antigen-based RDTs with either a laboratory-based nucleic acid amplification test (NAAT) or a second different antigen-based RDT.

§ The IDSA recommends confirmation of negative antigen-based RDTs with a laboratory-based NAAT in symptomatic patients who have a high clinical pretest probability of infection.

Sciensano : COVID-19 update (14.10.22)

- En résumé, un test par un professionnel de santé (RAT ou PCR) n'est plus recommandé de façon systématique pour toute personne présentant des symptômes, mais la réalisation d'un **autotest** reste recommandée (accompagné de mesures générales telles que le port de masque). **Un autotest positif ne doit plus être confirmé.** Les tests effectués et prescrits par un médecin généraliste pour la population générale ne sont plus remboursés.
- La prescription d'un test (en privilégiant le test RAT en cas de symptômes récents) est encore être remboursée : personnes symptomatiques avant une hospitalisation ; personnes symptomatiques présentant un risque de progression grave de la maladie (groupes à risque 2 et 3 (Krinko), personnes âgées avec un Score de Fragilité Clinique (SFC) 5-9); personnes symptomatiques séjournant dans un établissement de soins de longue durée ; personnel de soin symptomatique, en contact avec des patients ; groupes les établissements de soins; personnes sévèrement immunodéprimés asymptomatiques, avant hospitalisation

Remboursement INAMI

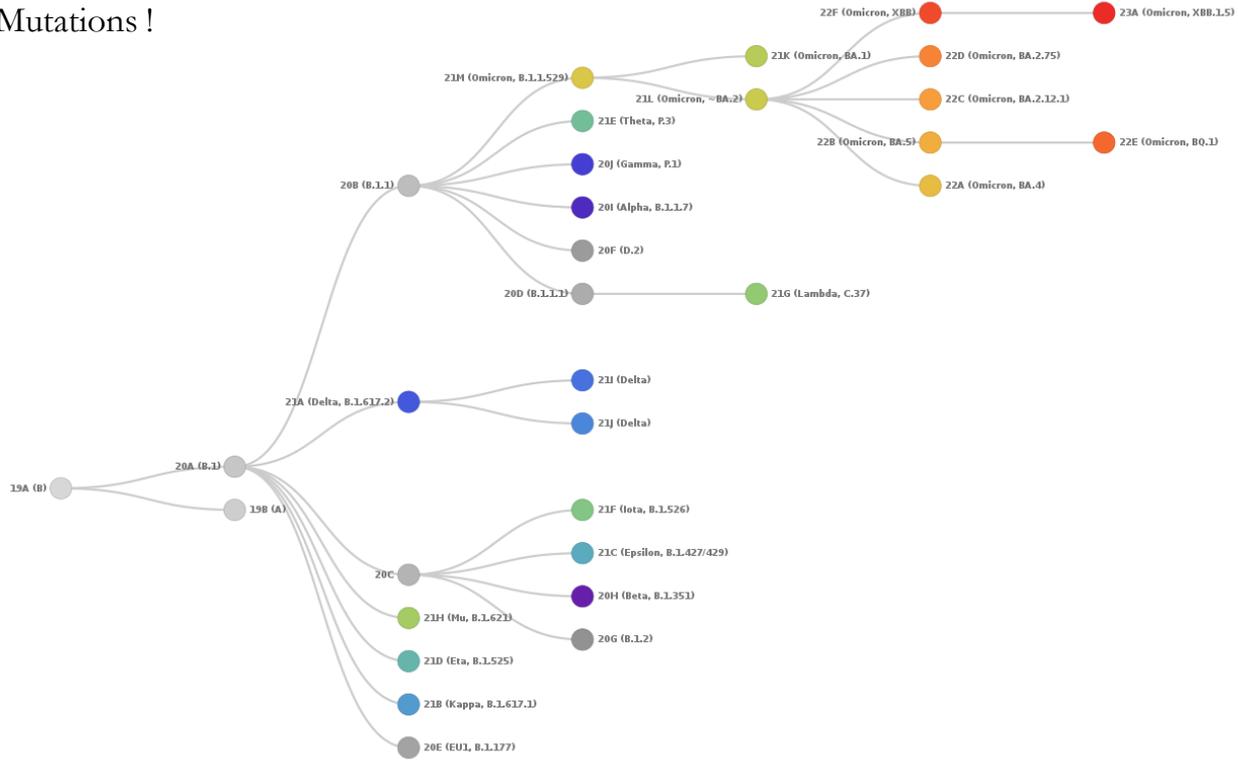
Les tests ne sont en général plus remboursés sauf dans les cas suivants :

- Personnes symptomatiques avant une hospitalisation
- Personnes symptomatiques présentant un risque de progression grave de la maladie (groupes à risque 2 et 3 (Krinko), personnes âgées avec un Score de Fragilité Clinique (SFC) 5-9
- Personnes symptomatiques séjournant dans un établissement de soins de longue durée
- Personnel de soin symptomatique, en contact avec des patients
- Groupes les établissements de soins
- Personnes sévèrement immunodéprimés asymptomatiques, avant hospitalisation

Variants

À l'origine des vagues

Mutations!



Variants

original : Wuhan (chinois)

α : anglais

β : brésilien

γ : sud-africain

δ : indien

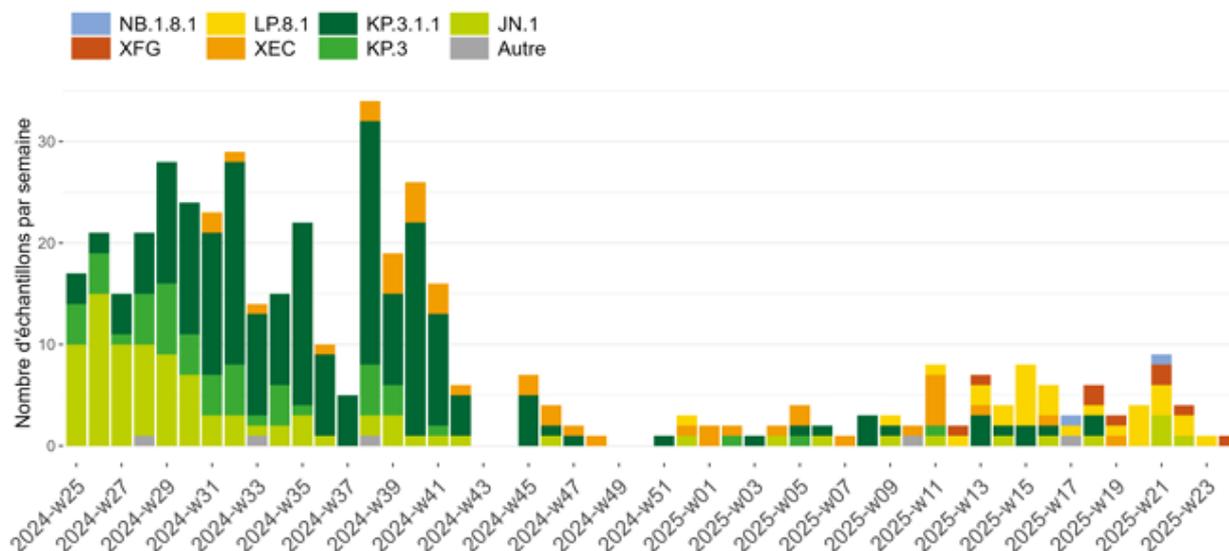
\omicron : sud-africain (> 50 mutations)

sous-variants BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5

actuellement en Belgique : sous-variant JN.1 et recombinants

(sous-variant de BA.2.86)

Nombre d'échantillons par variant identifié dans le cadre de la surveillance du SARI en Belgique depuis le 17 juin 2024, par date de prélèvement



Le variant JN.1 est un sous-variant de Omicron BA.2.86. Les variants KP.2, KP.3 et LP.8.1 sont des sous-variants de JN.1. Le variant XEC est un recombinant d'un sous-variant de KP.3, c'est-à-dire KP.3.3, avec un autre sous-variant de JN.1, c'est-à-dire KS.1.1. Le variant NB.1.8.1 est un sous-variant de XDV, qui est lui-même issu de plusieurs sous-variants et recombinants d'Omicron BA.2.86, dont XBB et JN.1. Le variant XFG est un recombinant de deux sous-variants de JN.1, c'est-à-dire LF.7 et LP.8.1.2. Le variant KP.3.1.1 est un sous-variant de KP.3. Les catégories présentées comprennent toujours le variant indiqué et tous ses sous-variants, à l'exception des sous-variants qui sont répertoriés dans une catégorie distincte.

Source: Sciensano, réseau des hôpitaux vigies

Physiopathologie

5 phases (pas toutes obligatoires)

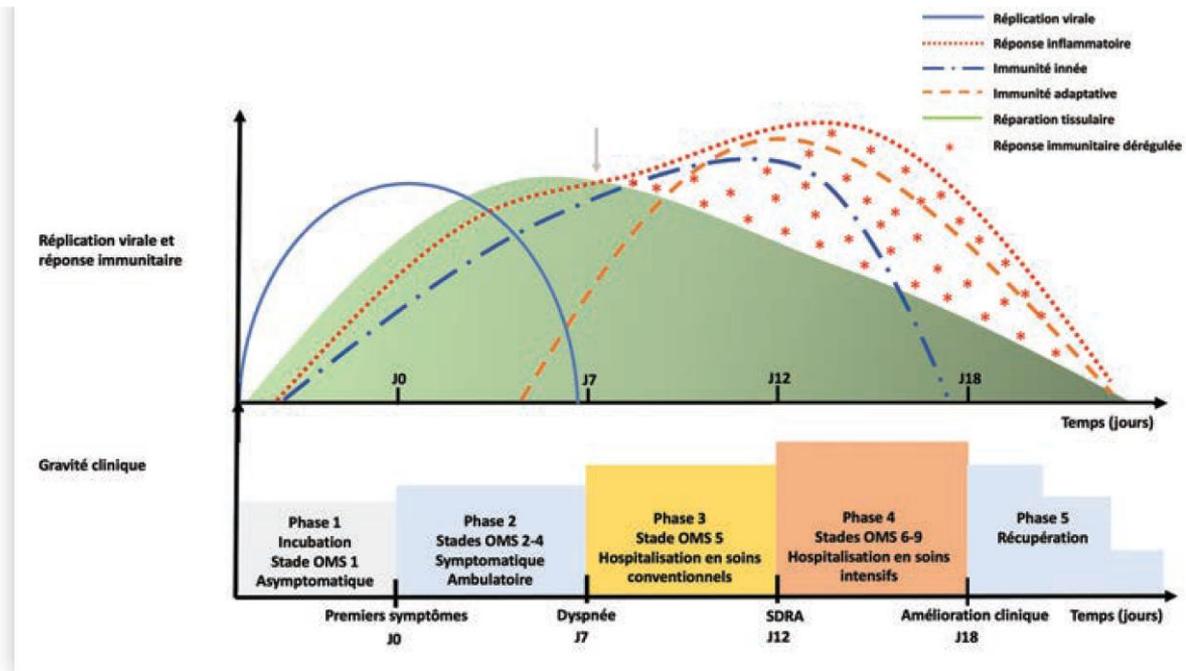


Figure. Évolution de la gravité clinique, de la réplication virale et de la réponse inflammatoire en fonction du temps après l'infection par le SARS-CoV-2. La réponse immunitaire de l'hôte (composée des réponses innée et adaptative) est dite dérégulée dès lors qu'elle surpasse les capacités de réparation tissulaire, généralement après 7 jours de symptômes (flèche). Elle induit alors des dommages tissulaires responsables de l'aggravation clinique, qu'il est possible de diviser en stades OMS. OMS : Organisation mondiale de la santé ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. (D'après les références 1 et 9).

Le virus n'est pas vraiment saisonnier,
contrairement à la grippe.

Première phase : incubation

- Incubation (médiane) : 5 j
- ~20 % des patients infectés restent asymptomatiques
- Infection des cellules hôtes après la fixation de la protéine virale de surface Spike sur le récepteur cellulaire ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) et le corécepteur TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) : pneumocytes + cellules rénales, hépatiques, myocardiques, intestinales et endothéliales
- Initiation de la réponse immunitaire innée au niveau local : cascade de signalisation activée par PRR (pattern recognition receptors) – signaux de danger – avec sécrétion de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires et attraction de cellules effectrices de l'inflammation et production d'interférons

Deuxième phase : du premier jour des symptômes à l'apparition de la dyspnée

- Du premier jour des symptômes (J0) à l'apparition de la dyspnée (J7)
- Clairance virale et initiation de la réponse immunitaire adaptative
- Contagiosité persiste jusqu'à J5
- Réponse immunitaire inappropriée : réponse immune exagérée avec dommages tissulaires, notamment au niveau pulmonaire (dyspnée à J7)
 - En cause : évasion virale; synthèse par le SARS-CoV-2 de la protéine de surface NSP10, inhibiteur d'un répresseur de NF- κ B et donc sécrétion accrue d'IL8, faible signalisation interféron, défaut d'initiation ou de polarisation adaptée de la réponse immunitaire adaptative
 - Conduit à un orage cytokinique

C'est une maladie très contagieuse, les personnes symptomatiques ne sont pas les seules sources de contagion et la plupart des personnes infectées ne sont pas contagieuses longtemps.

Principaux facteurs de risque de maladie sévère

- Âge élevé
- Sexe masculin
- Hypertension artérielle
- Surpoids
- Diabète
- Existence d'une coronaropathie

Comorbidités et/ou facteurs de risque associés à une progression défavorable

- hypertension artérielle
- pathologies cardiaques
- diabète sucré
- âge > 65 ans
- pathologie respiratoire chronique
- insuffisance rénale
- cirrhose
- antécédents d'AVC ou coronaropathie
- chirurgie cardiaque
- obésité morbide (IMC > 40)
- immunodépression médicamenteuse (chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive)
- infection par le VIH non contrôlée
- greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétique
- cancer métastasé
- grossesse à partir du 3^{ème} trimestre
- facteurs génétiques.

Troisième phase : de J7 à J12 après les premiers symptômes

- Dyspnée par dégâts inflammatoires au parenchyme pulmonaire
- Syndrome inflammatoire biologique marqué
- Infiltrats pulmonaires au CTscan
- Nécessite hospitalisation en secteur conventionnel et oxygénothérapie
- Possibilité d'atteinte d'autres organes : myocardites, endothélites (avec risque de thrombose) ...

Personnes à très haut risque de forme grave

- Cancers et maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie.
- Maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Polypathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes.
- Certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection
- Trisomie 21

Quatrième phase : de J12 à J18 après les premiers symptômes

- Amplification du signal inflammatoire et activation du complément, risque majoré de thrombose et hyperperméabilité vasculaire
- SDRA et réanimation

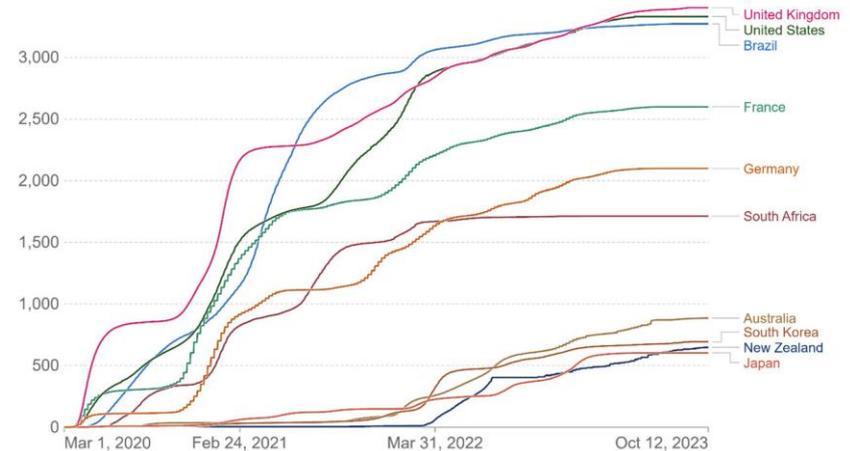
Cinquième phase, récupération : létalité faible mais symptômes résiduels

- taux de létalité dans la population générale : ~ 1 %
- Symptômes post-infectieux, très variés : « Covid-long » (physiopathologie mal élucidée): pourrait toucher ~ 50 % des malades à des degrés divers

C. Hill, 2023 (RDP)

Mortalité par Covid- 19 rapportée à la taille de la population

C'est une maladie en
général pas très grave,
mais qui a pourtant
causé beaucoup de
morts



Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Durée de l'isolement | Pour qui ? | Remarques |
|--|-------------------------|--|
| Isolement non obligatoire | Population générale | |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours. | Hôpital | |
| 21 jours + test négatif. | Soins intensifs | |
| 21 jours + test négatif. | Gravement immunodéprimé | |

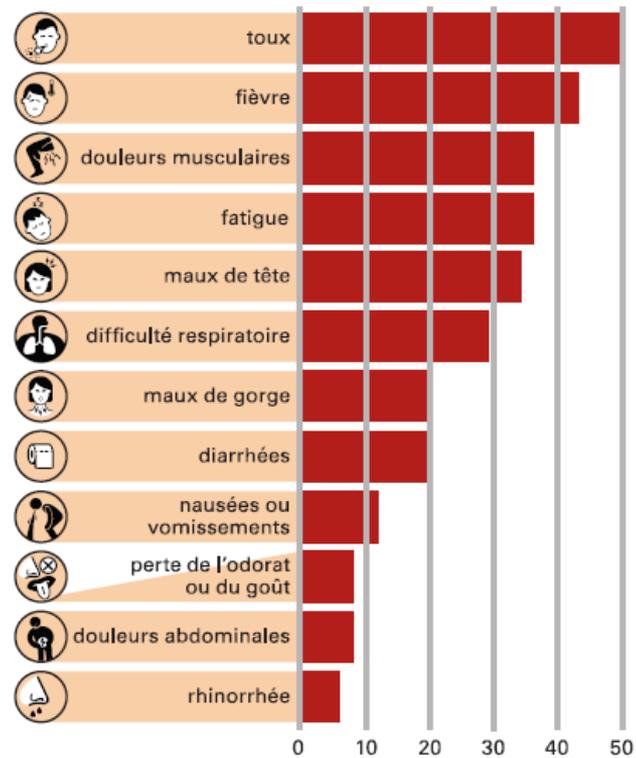
Tableau clinique

Essentiellement décrit avec les souches initiales
(avant vaccination et réinfections)

Covid-19: Symptômes

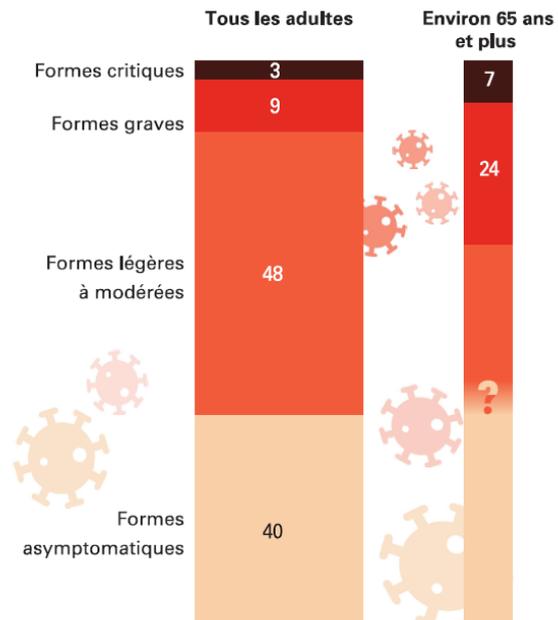
- Fièvre et signes respiratoires de type toux, sensation d'oppression et/ou douleur thoracique, avec parfois dyspnée (essoufflement).
 - Triade: toux + fièvre + dyspnée: 15 % des cas
- Symptômes les plus spécifiques: anosmie, agueusie
- Dans les cas plus graves : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), insuffisance rénale aiguë, voire d'une défaillance multiviscérale pouvant entraîner le décès.

Figure 1. Fréquence approximative des principaux symptômes constatés lors du diagnostic de covid-19 chez les adultes (%)



Sources : réf. 2,19

Figure 2. Répartition (%) approximative des niveaux de gravité de covid-19 chez les adultes infectés par le Sars-CoV-2



Sources : réf. 1,5à8,19,39

Covid-19 : principaux signes d'alerte chez les adultes

Signes justifiant une hospitalisation :

- température corporelle supérieure à 40 °C ;
- fréquence respiratoire supérieure à 24 par minute (une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute caractérise une forme grave de covid-19) ;
- pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg ;
- troubles de la vigilance ;
- extrémités froides ou peau marbrée ;
- SpO2 inférieure à 92 % en air ambiant (une SpO2 inférieure à 95 % motive une surveillance accentuée, et une SpO2 inférieure à 90 % caractérise une forme grave de covid-19) ;
- oligurie ;
- douleurs thoraciques ;
- hémoptysies.

Autres signes incitant à une hospitalisation :

- troubles sévères de la déglutition ;
- affections psychiatriques ;
- troubles cognitifs ;
- perte d'autonomie ;
- précarité sociale.

©Prescrire

Présentations atypiques

- **embolie pulmonaire avec risque de mort subite**
- **neurologique** : agueusie et anosmie (fréquentes); ophtalmoplégie ou syndrome de Guillain-Barré (plus exceptionnelle). Chez le sujet âgé : syndrome confusionnel, troubles mnésiques, voire AVC liés à l'activité thrombogène du Sars-CoV-2. Douleurs constrictives, erratiques et durables.
- **présentations cutanées**: principalement pseudo-engelures, parfois douloureuses, plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune (évolution généralement favorable mais des récurrences peuvent être observées); plus rarement dyshidrose, vésicules, urticaire, exanthème, pétéchiés et livedo.
- **syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS)**: signes évocateurs d'une maladie de Kawasaki décrits chez l'enfant (9 à 17 ans) avec des signes digestifs initiaux, dont de **fortes douleurs abdominales**, puis un choc cardiogénique.
- **atteintes endocriniennes et métaboliques** (probablement liées à la large distribution organique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), récepteur du Sars-CoV-2) : testicule, ovaire, hypothalamus, hypophyse, thyroïde et pancréas, avec fatigue intense, hypokaliémie, thyroïdite subaigüe, hypocalcémie, hyperglycémie, lymphopénie.

L'expérience des porte-avions

- France : CDG
- US:



**Investigation de l'épidémie de COVID-19
au sein du Groupe Aéronaval**

21 janvier – 13 avril 2020

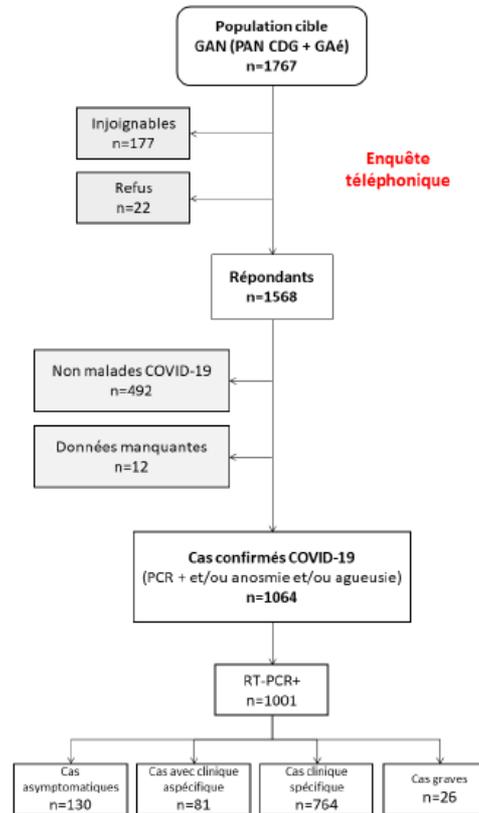


Figure 7 : Diagramme de flux – population cible de l’enquête N= 1767.

Tableau 2 : Données sociodémographiques (N=1568)

| Caractéristiques | n | % | IC 95% |
|------------------------|-------------|--------------|-----------|
| Sexe | | | |
| Féminin | 199 | 12,7 | 11,1-14,4 |
| Masculin | 1369 | 87,3 | 85,6-88,9 |
| Classe d'âge | | | |
| 18-25 | 500 | 31,9 | 29,6-34,3 |
| 26-35 | 644 | 41,1 | 38,6-43,6 |
| 36-45 | 296 | 18,9 | 17,0-20,9 |
| 46-60 | 127 | 8,1 | 6,8-9,6 |
| Tabagisme actif | 567 | 36,2 | 33,8-38,6 |
| Total | 1568 | 100,0 | |

Tableau 5 : Résultats des RT-PCR SARS-CoV-2 dans la population d'étude (N=1568)

| Résultats des PCR | n | % |
|-------------------|------|------|
| PCR positive | 1001 | 63,8 |
| PCR négative | 546 | 34,8 |
| PCR indéterminée | 21 | 1,4 |

Tableau 6 : Données sociodémographiques et symptômes présentés par catégories de personnes avec RT-PCR positive (n=1001)

| PCR positive | Asymptomatique | | Symptomatique aspécifique ¹ | | Symptomatique ² | | Cas grave ³ | | P valeur |
|------------------------|----------------|--------------|--|--------------|----------------------------|--------------|------------------------|--------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Sexe | | | | | | | | | 0,74 |
| Féminin | 12 | 9,2 | 11 | 13,6 | 95 | 12,4 | 3 | 11,5 | |
| Masculin | 118 | 90,8 | 70 | 86,4 | 669 | 87,6 | 23 | 88,5 | |
| Classe d'âge | | | | | | | | | <0,001 |
| 18-25 | 51 | 39,2 | 30 | 37,0 | 231 | 30,3 | 2 | 7,7 | |
| 26-35 | 56 | 43,1 | 34 | 42,0 | 321 | 42,1 | 3 | 11,5 | |
| 36-45 | 20 | 15,4 | 13 | 16,0 | 139 | 18,2 | 10 | 38,5 | |
| 46-60 | 3 | 2,3 | 4 | 4,9 | 72 | 9,4 | 11 | 42,3 | |
| Tabagisme actif | | | | | | | | | 0,003 |
| Non | 78 | 60,0 | 51 | 63,0 | 523 | 68,5 | 24 | 96,0 | |
| Oui | 52 | 40,0 | 30 | 37,0 | 240 | 31,5 | 1 | 4,0 | |
| IMC ≥ 25 | | | | | | | | | 0,02 |
| Non | 80 | 61,5 | 47 | 58,8 | 462 | 61,4 | 8 | 30,8 | |
| Oui | 50 | 38,5 | 33 | 41,2 | 290 | 38,6 | 18 | 69,2 | |
| Symptômes | | | | | | | | | |
| Fièvre | - | - | - | - | 425 | 55,6 | 24 | 92,3 | |
| Toux | - | - | - | - | 333 | 43,6 | 23 | 88,5 | |
| Céphalées | - | - | 45 | 55,6 | 497 | 65,1 | 20 | 76,9 | |
| Asthénie | - | - | 30 | 37,0 | 411 | 53,8 | 18 | 69,2 | |
| Anosmie | - | - | - | - | 539 | 70,5 | 11 | 42,3 | |
| Agueusie | - | - | - | - | 436 | 57,1 | 10 | 38,5 | |
| Rhinite ⁴ | - | - | 31 | 38,3 | 340 | 44,5 | 8 | 30,8 | |
| Myalgies | - | - | 24 | 29,6 | 400 | 52,4 | 24 | 92,3 | |
| Odynophagie | - | - | 10 | 12,3 | 142 | 18,6 | 3 | 11,5 | |
| Otalgie | - | - | 0 | - | 34 | 4,5 | 1 | 3,8 | |
| Malaise | - | - | 0 | - | 28 | 3,7 | 3 | 11,5 | |
| Dyspnée | - | - | 6 | 7,4 | 247 | 32,3 | 19 | 73,1 | |
| Douleur thoracique | - | - | 8 | 9,9 | 111 | 14,5 | 12 | 46,2 | |
| Diarrhée | - | - | 8 | 9,9 | 128 | 16,8 | 14 | 53,8 | |
| Vomissements | - | - | 3 | 3,7 | 18 | 2,4 | 3 | 11,5 | |
| Douleurs abdo | - | - | 1 | 1,2 | 55 | 7,2 | 5 | 19,2 | |
| Autre | - | - | 4 | 4,9 | 54 | 7,1 | 3 | 11,5 | |
| Total | 130 | 100,0 | 81 | 100,0 | 764 | 100,0 | 26 | 100,0 | |

¹ cas ayant un ou plusieurs signes cliniques sauf fièvre, toux, anosmie et agueusie

² cas ayant des symptômes mais n'appartenant pas à la définition de « symptomatique aspécifique » et « cas grave »

³ cas ayant nécessité une assistance respiratoire

⁴ rhinorrhée, encombrement nasal

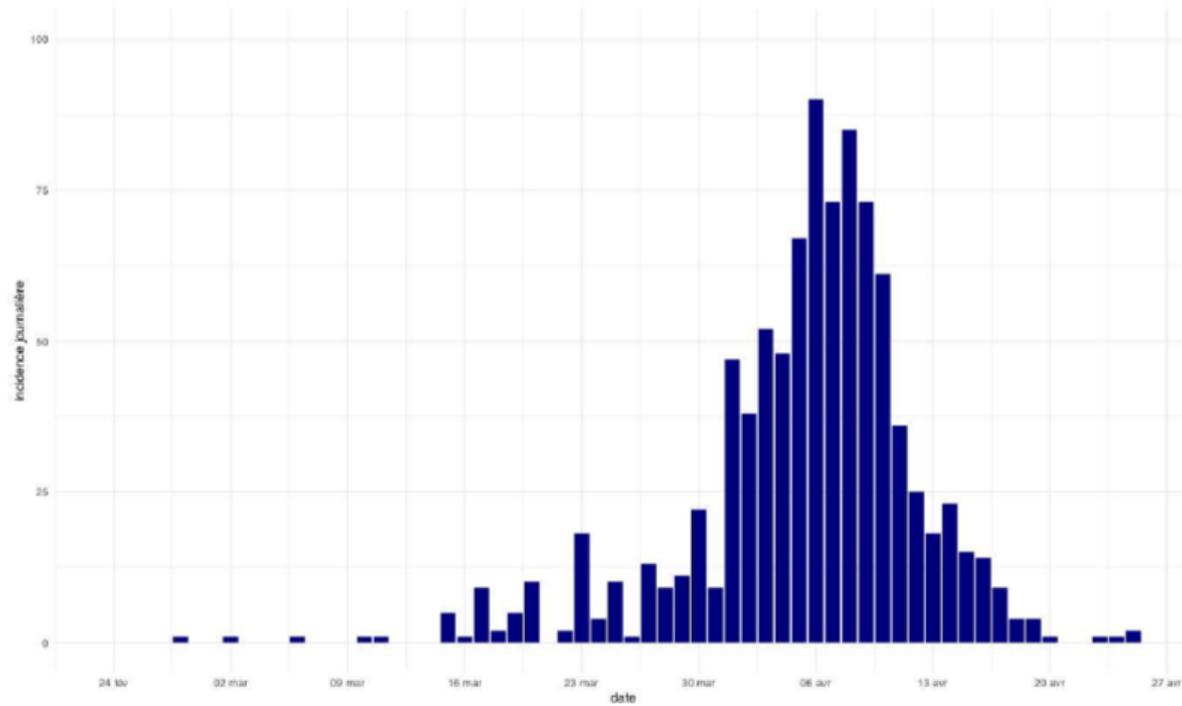


Figure 8 : Courbe épidémique des cas confirmés COVID-19, PA CDG, 2019 (n=959).

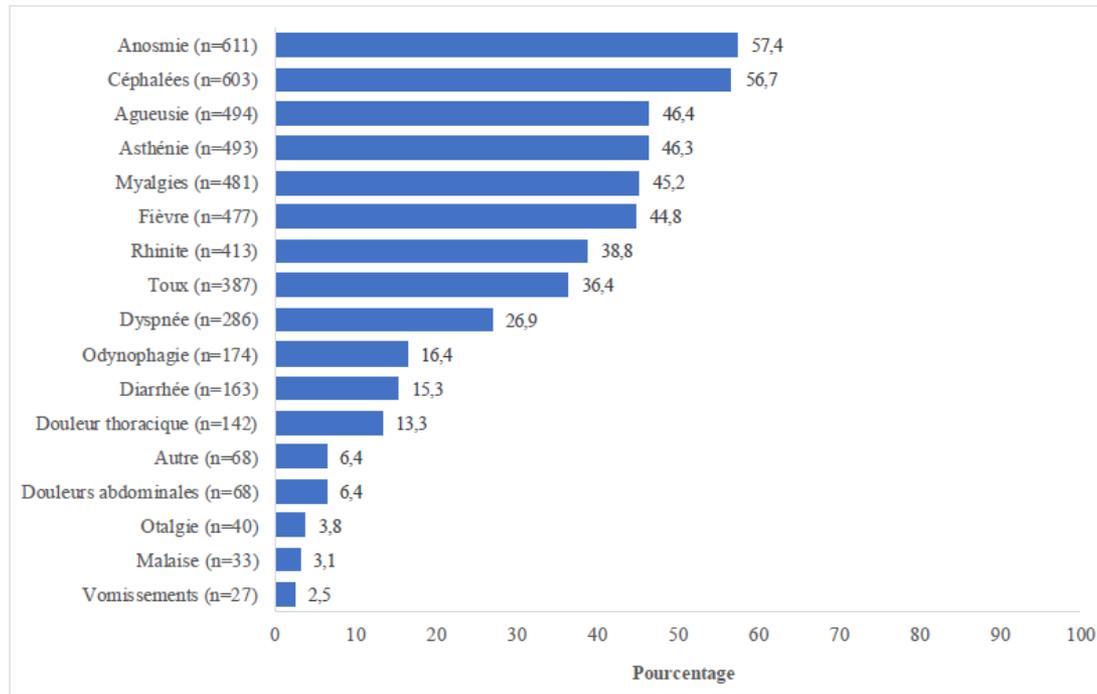


Figure 9 : Distribution des symptômes rapportés par les cas confirmés (n=1064).

Tableau 9 : Caractéristiques sociodémographiques des cas graves

| Caractéristiques cas graves | n | % | IC 95% |
|---------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| Sexe | | | |
| Féminin | 3 | 10,3 | 2,2-27,4 |
| Masculin | 26 | 89,7 | 72,6-97,8 |
| Classe d'âge | | | |
| 18-25 | 3 | 10,3 | 2,2-27,4 |
| 26-35 | 5 | 17,2 | 5,8-35,8 |
| 36-45 | 10 | 34,5 | 17,9-54,3 |
| 46-60 | 11 | 37,9 | 20,7-57,7 |
| Tabagisme actif | 2 | 7,1 | 0,9-23,5 |
| IMC \geq 25 | 20 | 69,0 | 49,2-84,7 |
| Total¹ | 29 | 100,0 | |

¹ 2 ont une PCR négative et 1 en attente

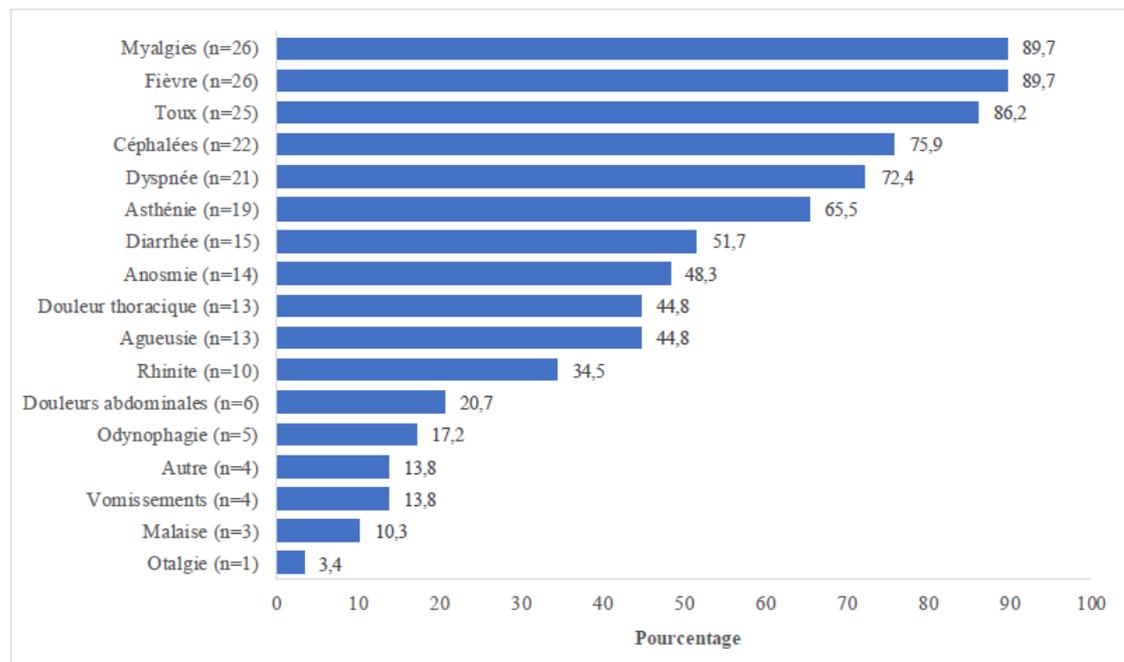


Figure 11 : Symptômes rapportés par les cas graves (n=29)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier

Matthew R. Kasper, Ph.D., Jesse R. Geibe, M.D., Christine L. Sears, M.D.,
Asha J. Riegodedios, M.S.P.H., Tina Luse, M.P.H., Annette M. Von Thun, M.D.,
Michael B. McGinnis, M.D., Niels Olson, M.D., Daniel Houskamp, M.D.,
Robert Fenequito, M.D., Timothy H. Burgess, M.D., Adam W. Armstrong, M.D.,
Gerald DeLong, Ph.D., Robert J. Hawkins, Ph.D., and Bruce L. Gillingham, M.D.

This article was published on November
11, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2019375

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

En résumé

- Équipage jeune (âge moyen, 27 ans) et en bonne santé générale, répondant aux normes de la marine américaine
- Au cours de l'épidémie : 1271 membres (26,6%) testés positifs par test RT-PCR
- Au moment du test : 76,9% (978 sur 1271) asymptomatiques
- En tout, au cours de l'évolution clinique 55,0% symptomatiques se développant à tout moment.
- Parmi les 1331 membres d'équipage avec un Covid-19 suspecté ou confirmé: 23 (1,7%) ont été hospitalisés, 4 (0,3%) ont reçu des soins intensifs et 1 est décédé.
- Les membres d'équipage qui travaillaient dans des espaces confinés semblaient plus susceptibles d'être infectés.

Le Variant Omicron

- Afrique du Sud : risque environ trois fois moindre de faire une forme sévère
- Angleterre : risque de présentation aux urgences ou d'admission à l'hôpital divisé environ par deux
- États-Unis : risques systématiquement réduits de plus de moitié

Principales conclusions concernant variant omicron

- perte d'odorat moins fréquente (16,7 % contre 52,7 %, OR 0,17)
- mal de gorge plus fréquent (70,5 % contre 60,8 %, OR 1,55)
- taux d'hospitalisation plus faible (1,9 % contre 2,6 %, OR 0,75)

Séquelles et Covid « long »

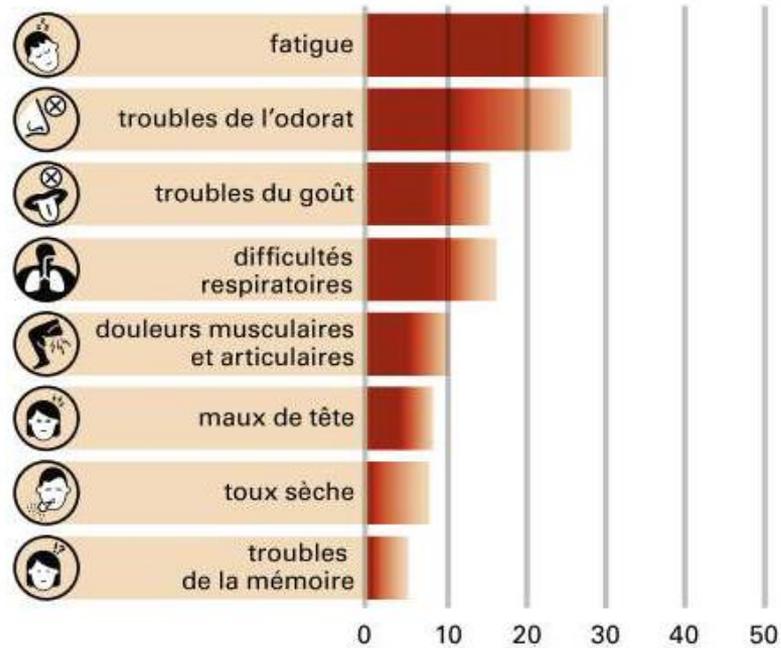
Séquelles de la Covid-19

- **Atteintes respiratoires résiduelles** : fibrose pulmonaire interstitielle (SDRA)
- **Atteintes cardiaques** : myocardite inflammatoire avec insuffisance ventriculaire gauche; infarctus du myocarde; insuffisance ventriculaire droite secondaire sur HTAP conséquence de la fibrose respiratoire et/ou d'embolies pulmonaires; troubles du rythme
- **Atteintes rénales** : risque d'évolution des IRA vers l'insuffisance rénale chronique
- **Atteintes directes ou indirectes du système nerveux central** : conséquence d'une anoxie prolongée chez les malades sous ventilation artificielle, d'accidents vasculaires cérébraux, ou d'un syndrome auto-immun comme l'encéphalomyélite aiguë disséminée
- **Sarcopénie**
- **Troubles mal étiquetés** prolongeant la convalescence ou survenant à distance: malaise général, douleurs musculaires, arthralgies, fatigue au moindre effort physique ou intellectuel, perte de la mémoire et, parfois, accès de tachycardie.
- **Séquelles psychiques** : chez les malades sortant de réanimation avec ventilation assistée et sédation profonde, puis d'une longue convalescence

Covid long ou chronique

- Syndrome post soins intensifs fréquent
- Peut-être chez un tiers des patients qui n'ont pas été hospitalisés
- Dans les trois premiers mois : fatigue, signes respiratoires, troubles de l'odorat et du goût
- Après trois à six mois : des symptômes persistant chez de très nombreux patients

Figure. Fréquence approximative des principaux symptômes rapportés par les patients 3 à 6 mois après une maladie covid-19 sans hospitalisation (%)



Covid long

HAS 10.02.2021

Sont plus particulièrement concernés, les patients qui répondent aux 3 critères suivants :

- **Épisode initial symptomatique** de la Covid-19 :
 - **soit confirmé** par au moins un critère parmi : PCR SARS-CoV-2 +, test antigénique SARS-CoV-2 +, Sérologie SARS-CoV-2 +, anosmie/agueusie prolongée de survenue brutale, scanner thoracique typique (pneumonie bilatérale en verre dépoli...),
 - **soit probable** par l'association d'au moins trois critères, de survenue brutale, dans un contexte épidémique, parmi : fièvre, céphalée, fatigue, myalgie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, diarrhée, odynophagie. Une sérologie SARS-CoV-2 positive peut aider à ce diagnostic.

- Présence d'au moins un des symptômes initiaux, **au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie.**

- Symptômes initiaux et prolongés **non expliqués par un autre diagnostic** sans lien connu avec la Covid-19.

Les symptômes prolongés les plus fréquents sont listés ci-dessous :

- Fatigue majeure
- Dyspnée, toux
- Douleurs thoraciques, souvent à type d'oppression, palpitations
- Troubles de la concentration et de mémoire, manque du mot
- Céphalées, paresthésies, sensation de brûlures
- Troubles de l'odorat, du goût, acouphènes, vertiges, odynophagie
- Douleurs musculaires, tendineuses ou articulaires
- Troubles du sommeil (insomnie notamment)
- Irritabilité, anxiété
- Douleurs abdominales, nausées, diarrhée, baisse ou perte d'appétit
- Prurit, urticaire, pseudo-engelures
- Fièvre, frissons

Fréquemment, plusieurs symptômes sont associés, certains peuvent ne pas être présents à la phase aiguë. Leur évolution est souvent fluctuante dans le temps. Des facteurs déclenchant les exacerbations sont parfois retrouvés.

Principales maladies, syndromes et complications de la Covid-19 connus à ce jour, pouvant se chevaucher dans le temps

Complications et conséquences des formes sévères de la Covid-19

Pulmonaires

- Fibrose interstitielle
- Pneumopathie interstitielle diffuse
- Syndrome restrictif

Cardiovasculaires

- Syndrome coronaire aigu
- Insuffisance cardiaque
- Myocardite
- Péricardite
- Arythmie
- Thromboembolies veineuses

Diagnostiques, syndromes et symptômes décrits lors des symptômes prolongés

Pulmonaires

- Syndrome d'hyperventilation
- Hyperréactivité bronchique

Cardiovasculaires

- Péricardite
- Myocardite
- Arythmie
- Thromboembolies veineuses

| | |
|--|---|
| <p><i>Neurologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Accident vasculaire – Encéphalopathie – Epilepsie – Myélite – Neuropathie/myopathie de réanimation – Syndrome de Guillain-Barré | <p><i>Neurologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Troubles cognitifs – Douleurs neuropathiques – Troubles cérébelleux |
| <p><i>Santé mentale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Stress post-traumatique – Troubles anxieux – Dépression | <p><i>Santé mentale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Troubles anxieux – Dépression – Stress post traumatique |
| | <p><i>Digestifs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Gastrite, œsophagite – Gastroparésie – Colopathie |

Dermatologiques

- Nécrose des extrémités
- Eruptions cutanées
- Escarres

Dermatologiques/vasculaires

- Pseudo-Engelures
- Eruptions cutanées
- Troubles vasomoteurs

ORL

- Trouble de la déglutition
- Dysphonie
- Anosmie
- Dysgueusie

ORL

- Hyposmie/anosmie/dysgueusie
- Phantosmie/parosmie
- Acouphènes/hypoacousie/perte d'audition
- Vertiges/déséquilibre

Autres

- Insuffisance rénale chronique ou aiguë
- Dysfonction hépatique
- Dénutrition liée aux vomissements, diarrhée
- Anorexie
- Déconditionnement à l'effort
- Troubles fonctionnels
- Troubles dysautonomiques

Autres

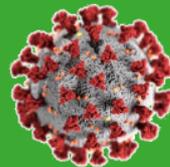
- Troubles dysautonomiques
- Anorexie
- Dénutrition ou malnutrition
- Déconditionnement à l'effort
- Troubles fonctionnels

L'épidémie en Belgique et dans le monde

L'épidémie en Belgique : 1^{ère} vague



**POINTS CLÉS DE LA SURVEILLANCE
DES PATIENTS HOSPITALISÉS
ATTEINTS D'UNE INFECTION COVID-19
CONFIRMÉE**



**RÉSULTATS DU 15 MARS AU 14 JUIN
2020 INCLUS**

RESEARCH

Open Access

All-cause mortality supports the COVID-19 mortality in Belgium and comparison with major fatal events of the last century



Natalia Bustos Sierra^{1*} , Nathalie Bossuyt¹, Toon Braeye¹, Mathias Leroy¹, Isabelle Moyersoën¹, Ilse Peeters¹, Aline Scohy¹, Johan Van der Heyden¹, Herman Van Oyen^{1,2} and Françoise Renard¹

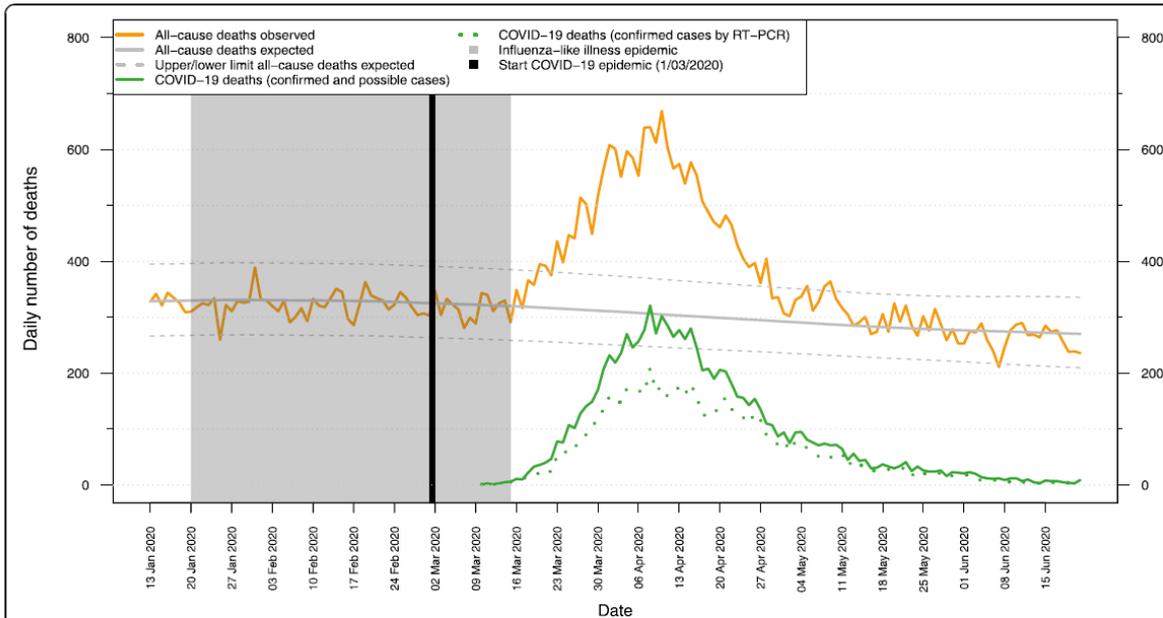
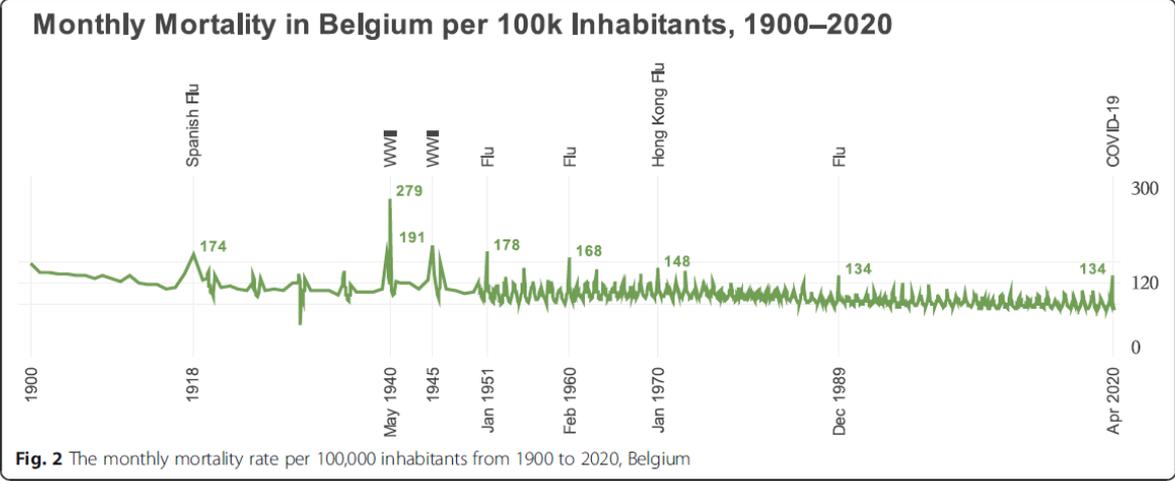
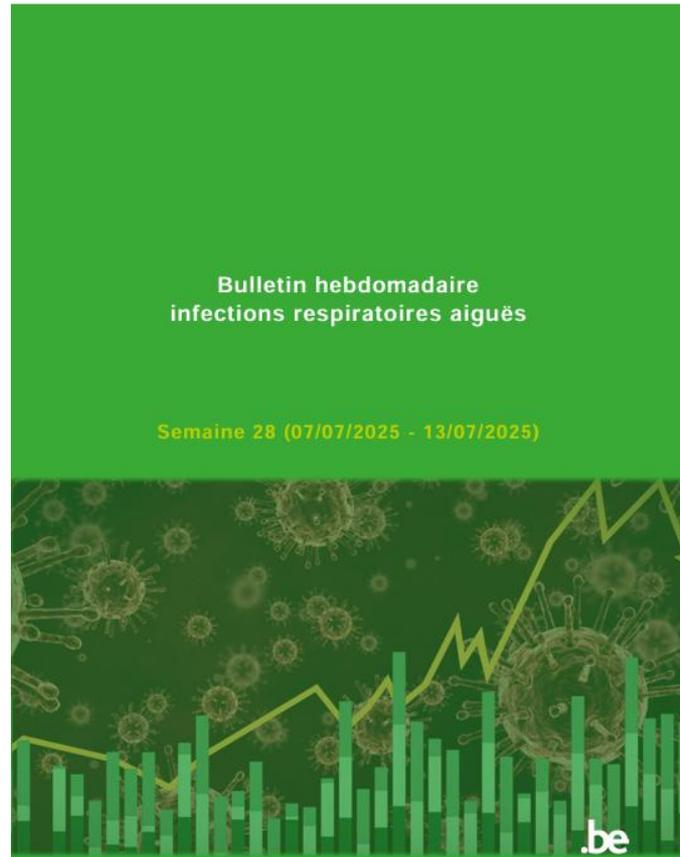


Fig. 1 Mortality all-cause (Be-MOMO) and related to COVID-19, March 10th to June 21st 2020, Belgium. How to read this graph? When the number of deaths per day (orange line) exceeds the upper or lower limits of the deaths predicted by the modelling (grey dashed lines), there is a significant excess or under-mortality. The green curve corresponds to the daily number of COVID-19 deaths (all diagnostic status and all places of death). The green dotted line represents laboratory-confirmed COVID-19 deaths (all places of death)



L'épidémie en Belgique : Evolution en cours

 Sciensano



SPF santé publique (.be)

Définitions Sciensano

<https://www.sciensano.be/fr>

Traitement

Que peut-on faire début 2024 ?

Prise en charge : procédures

- Médecins généralistes
- Hôpitaux
- <https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-procedures>
- [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

Évaluer la sévérité de la maladie

- Formes asymptomatiques et paucisymptomatiques : les plus fréquentes, permettant une prise en charge en ambulatoire (paracétamol si nécessaire)
- Pneumonie : définit la sévérité de la maladie
 - formes non sévères : saturation pulsée en oxygène (SpO₂) supérieure ou égale à 94 % en air ambiant, en l'absence de pathologie respiratoire sous-jacente et sans nécessité d'une oxygénothérapie de support
 - formes sévères : nécessité d'une oxygénothérapie non invasive (SpO₂ inférieure à 94 % en air ambiant)
 - formes critiques : nécessité d'un support ventilatoire mécanique non invasif ou invasif
- Evaluer les facteurs de risque de formes graves

Personnes à très haut risque de forme grave

- Cancers et maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie.
- Maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Polypathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes.
- Certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection
- Trisomie 21.

Comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus au Covid-19

Trois pathologies sont à très haut risque de décès (RR > 3)

- trisomie 21, surtout à partir de l'âge de 40 ans ;
- receveurs de transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés).

Autres pathologies à haut risque de décès (RR entre 1,5 et 3):

- diabète (de type 1 et 2)
- obésité (IMC > 30 kg/m²)
- cancers, en particulier s'il est récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie
- BPCO et insuffisance respiratoire
- insuffisance cardiaque
- hypertension artérielle compliquée
- prise d'immunosuppresseurs
- insuffisance hépatique, cirrhose.

Patients sévèrement immunodéprimés (déf. Sciensano)

- Hémopathie maligne
- Cancer solide activement traité par chimiothérapie cytotoxique
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Thérapies de déplétion lymphocytaire B depuis moins d'un an (p. ex. rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab)
- Déficit immunitaire primaire
- VIH avec CD4 <200/mm³ et/ou charge virale détectable
- Traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T)
- Médicaments immunosuppresseurs tels que des agents antiprolifératifs (azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil), des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine, etc.), des agonistes des CTLA-4 (abatacept), des inhibiteurs de JAK (baracitinib, ruxolitinib, tofacitinib, etc.)
- Traitement chronique par fortes doses de corticostéroïdes (> 20 mg de prednisolone ou équivalent par jour) ou de méthotrexate (> 20 mg par semaine)
- Hémodialyse et dialyse péritonéale.

Les médicaments

Les échecs

- Hydroxychloroquine
- Azythromycine
- Vitamine D
- Vitamine C
- Zinc
- Remdesivir
- Ivermectine
- Lopinavir/ritonavir
- Colchicine
- Corticoïdes inhalés
- Interféron
- „„

Le succès

- **Dexaméthasone** : dexaméthasone à faible dose (6 mg iv) : pour les patients nécessitant de l'oxygène, en particulier si ventilation mécanique et avec début des symptômes depuis > 7 jours.
- Tocilizumab (IL-6-receptor antagonist), sarilumab (IL-6 receptor antagonist), siltuximab (anti-IL-6), anakinra (IL-1-receptor antagonist), etc.
- Antiraux (pour éviter progression formes légères) : Remdesivir, Nirmatrelvir + Ritonavir

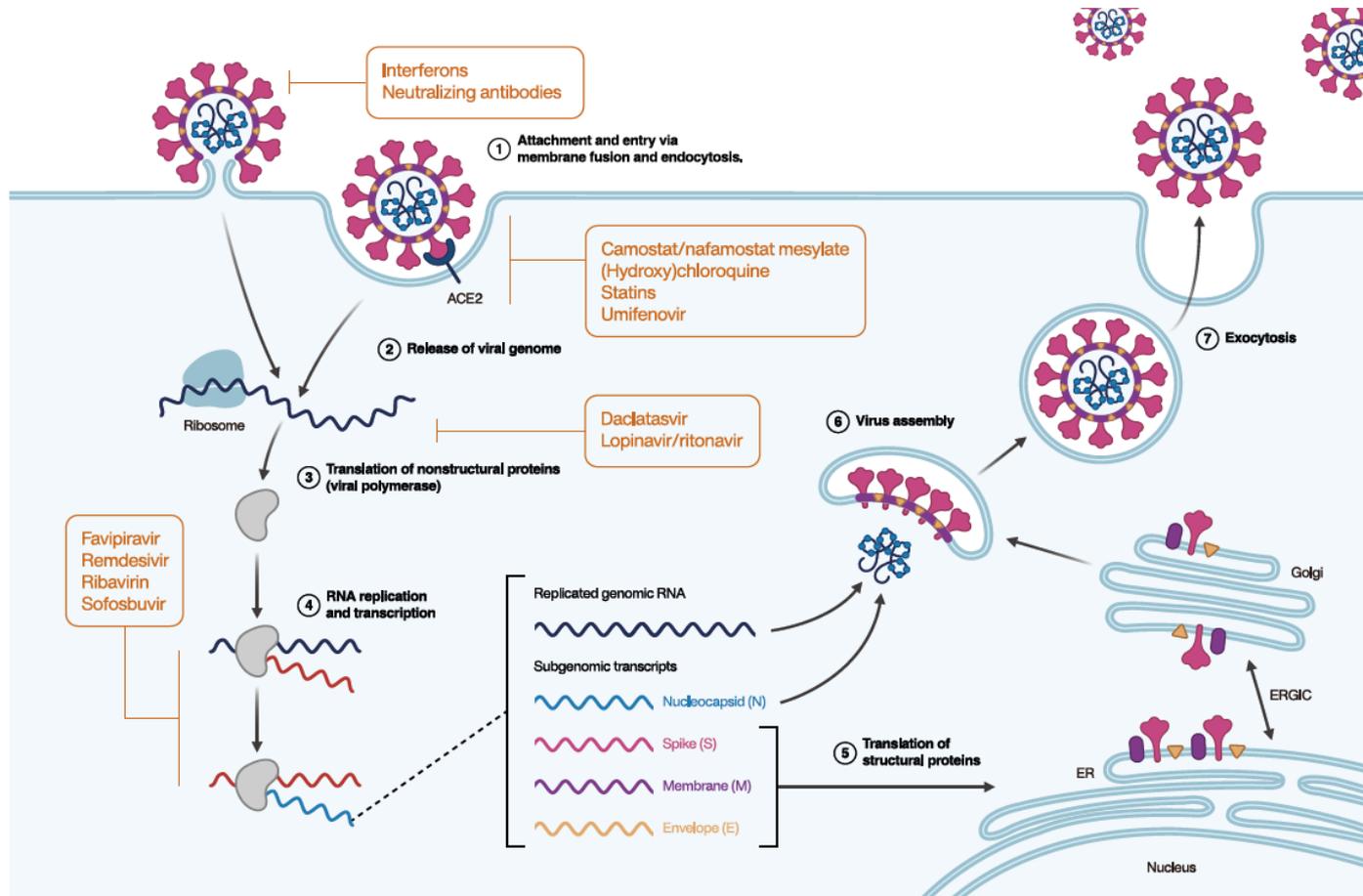


Figure 1. The SARS-CoV-2 replication cycle and the known and potential targets of antivirals and other agents. The SARS-CoV-2 S protein binds ACE2 on the host cell surface, and the S protein is primed through cleavage by transmembrane protease, serine 2 to facilitate entry into the host through membrane fusion and endocytosis. The genomic RNA is uncoated in the cytosol and then translated into polyproteins that are processed to form the viral replication and transcription complex. Viral genomic RNA synthesis is facilitated by the viral RdRp. Structural proteins are translated at the endoplasmic reticulum, followed by virion assembly in the ERGIC. Virions bud out of the Golgi complex for shuttling to the cell surface and are released through exocytosis. ERGIC, endoplasmic reticulum-to-Golgi intermediate compartment.

Prise en charge ambulatoire

BALISES POUR LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE AMBULATOIRE DES INFECTIONS NON-SÉVÈRES A SARS-COV-2

Avis positifs (bénéfices démontrés et profil de sécurité acceptable)

Traitement symptomatique avec paracétamol (dosage usuel) ; AINS seulement si réellement nécessaire

Utilisation prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez les patients alités (recommandé si facteurs de risque de thrombose, à envisager sinon)

Avis favorable (de force faible) pour patients sélectionnés, utilisation dans un contexte ambulatoire contrôlé

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) → UNIQUEMENT pour les patients **sévèrement immunodéprimés*** *Définition page 2
→ SANS contre-indication (p.ex. interactions médicamenteuses)
→ Début au plus vite et au plus tard dans les 5 jours suivant les premiers symptômes

~~Molnupiravir (Lagevrio®)~~

Avis favorable (de force faible) pour patients sélectionnés, administration en milieu hospitalier

Remdesivir (Veklury®) → UNIQUEMENT pour les patients **sévèrement immunodéprimés*** *Définition page 2
→ Début au plus vite et au plus tard dans les 7 jours suivant les premiers symptômes
→ Administration IV (une fois/jour pendant trois jours consécutifs)

Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Fin de l'isolement | Pour qui ? | Remarques |
|--|-------------------------|--|
| Isolement non obligatoire | Population générale | |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours. | Hôpital | |
| 21 jours + test négatif. | Soins intensifs | |
| 21 jours + test négatif. | Gravement immunodéprimé | |

**Prise en charge hospitalière du
Covid-19 hors réanimation
(formes sévères)**

Patients hospitalisés

Mesures barrières

Tout patient possible COVID-19, en milieu hospitalier, doit être isolé et les **mesures gouttelettes-contact** appliquées. Lors de procédures aérosolisantes, les précautions airborne doivent également être appliquées.

| | Mesures |
|---|--|
| Isolement | <ul style="list-style-type: none"> - Séparez les patients suspects de COVID-19 des autres patients dès leur arrivée à l'hôpital et donnez-leur immédiatement un masque chirurgical. - Isolez le patient dans une chambre à 1 lit ou, en cas de patient confirmé, avec des patients ayant le même diagnostic. - Le déplacement du patient en dehors de la chambre doit être évité au maximum et le patient doit alors porter un masque chirurgical et appliquer une hygiène stricte des mains. |
| Hygiène | <ul style="list-style-type: none"> - Hygiène des mains après chaque contact avec une personne malade ou son environnement immédiat et immédiatement après retrait d'un élément du PPE. - Hygiène respiratoire et de la toux. |
| Moyens personnels de protection (PPE) | <ul style="list-style-type: none"> - Lors de chaque entrée dans la chambre: utiliser des gants, tablier, lunettes de protection (ou écran facial) et au minimum un masque chirurgical, éliminé / désinfecté (lunettes) immédiatement de manière appropriée après emploi. - Le personnel soignant doit éviter de se toucher le visage, les yeux et la bouche avec les mains (gantées). - Pour éviter une utilisation excessive des masques, il est préférable qu'un seul masque soit porté par shift. Si, au cours de ce shift, il est probable que le travailleur de santé soit confronté à une procédure génératrice d'aérosols chez un patient possible ou confirmé COVID-19, un masque FFP2 doit être porté dès le début du shift. Si disponible, le masque devrait être couvert par un écran facial et peut alors être porté pendant toute la durée du shift, quel que soit le nombre de patients pris en charge. - Un masque FFP2 est recommandé pour les soignants des unités COVID et pour tout soignant en cas de contact étroit prolongé (>15 à <1,5 m) avec un patient COVID-19 qui ne peut pas porter de masque. Vous trouverez ici des informations détaillées sur les recommandations concernant les masques buccaux. |
| Procédures générant des aérosols (AGP)⁷ | <ul style="list-style-type: none"> - Si possible, placez le patient dans une chambre à pression négative avec $\geq 6-12$ changements d'air/heure avec contrôle du flux d'air. - Utilisez un masque FFP2 lors de procédure pouvant induire un aérosol (ex. : bronchoscopie). |

2 traitements bien établis

- Corticothérapie si oxygéo-dépendant
- HBPM

| Clinical category | Supportive Care | Additional therapy (Strength of recommendation - GRADE) |
|---|------------------------------|--|
| <p>Confirmed mild or moderate COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mild disease: symptoms of COVID-19 without lower respiratory tract involvement such as dyspnea or abnormal chest imaging ➤ Moderate disease: clinical or radiological evidence of lower respiratory tract disease and SpO2 ≥94% or does not require supplemental oxygen | <p>Symptomatic treatment</p> | <p>Antivirals should be proposed to patients at high risk of severe progression and hospitalization (mainly severely immunocompromised patients). They can be considered for patients at moderate risk of hospitalization on an individual basis, after weighing the benefits and risks.^a</p> <p>Antivirals should be proposed AS EARLY AS POSSIBLE (targeting < 5 days) from start of symptoms, in the following order:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days, after careful evaluation of drug-drug interactions (strong recommendation for high-risk patients, conditional recommendation for moderate-risk patients; moderate quality of evidence) • Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days - only for high-risk patients when Nirmatrelvir/ritonavir is contra-indicated, only in hospital setting (conditional recommendation, moderate quality of evidence) |

°Patients at **high** risk of hospitalization includes those with diagnosed immunodeficiency syndromes, those who have undergone solid organ transplant and are receiving immunosuppressants, and those with autoimmune illness receiving immunosuppressants.

°Patients at **moderate** risk of hospitalization are those over 65 years, those with obesity, diabetes and/or chronic cardiopulmonary disease, chronic kidney or liver disease, active cancer, those with disabilities, and those with comorbidities of chronic disease.

°Patients at **low** risk of hospitalization includes those who are neither moderate nor high risk. Most patients are low risk.

Confirmed COVID-19 severe disease ≥ 1 of the following:

- **Respiratory rate ≥ 30 /min (adults); ≥ 40 /min (children $< 5y$)**
- **Blood oxygen saturation $\leq 93\%$ or requires supplemental oxygen**
- **PaO₂/FiO₂ ratio < 300**
- **Lung infiltrates $> 50\%$ of the lung field within 24-48 hours**

Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU)

Provide O₂

Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contraindicated

Carefully consider antibiotics or antifungals according to local epidemiology

Dexamethasone 6 mg once a day for up to 10 days (or until hospital discharge, if sooner), IV or PO (strong recommendation, high-quality evidence - 1A). If dexamethasone is not available, equivalent doses of corticosteroids can be used (hydrocortisone 150 mg/d or methylprednisolone 32 mg/d or prednisone 40 mg/d) (strong recommendation, moderate quality of evidence). Case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists.

Remdesivir: Remdesivir (200 mg loading dose, on Day 1, followed by 100 mg per day for 5-10 days) (conditional recommendation, moderate certainty of evidence for patients not on high-flow oxygen).

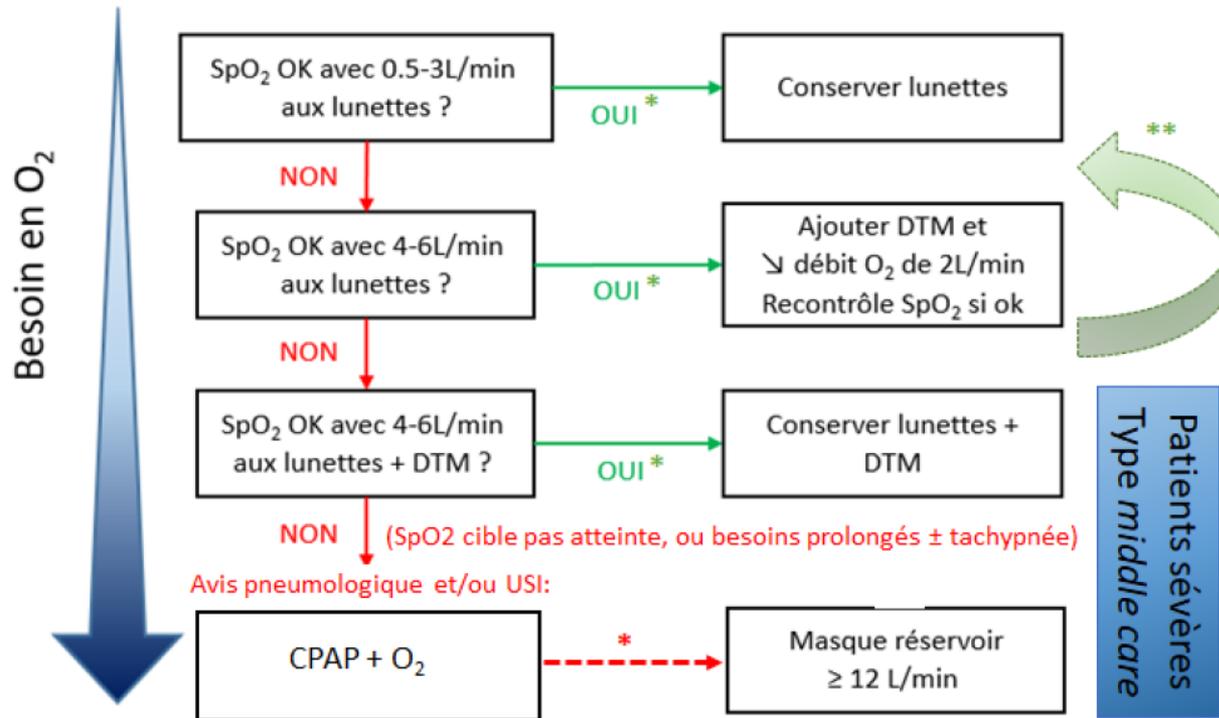
Tocilizumab and other interleukin-6 blockers: consider early administration of IL6-receptor antagonists (tocilizumab 8 mg/kg IV with a maximum of 800 mg) in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is currently no reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.

A higher dose of dexamethasone (12 mg once a day) may be considered in patients with high needs in oxygen ($\geq 10L/min$ or High Flow Oxygen Therapy (HFOT)), who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).

Baricitinib: Consider the addition of baricitinib (4mg once daily for up to 14 days) in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (conditional recommendation, low quality of evidence). The request to the EMA for marketing authorization has been retracted by the firm.

Tofacitinib: Consider the addition of tofacitinib (10mg twice daily for up to 14 days) in hospitalized patients with pneumonia, when IL-antagonists and baricitinib are not available, after balancing individual risks (including a possible increased risk of thromboembolic events) and benefits (conditional recommendation, low quality of evidence). Current data suggests potential increase in adverse events in patients treated with tofacitinib. The EMA has not yet given approval of this drug for COVID-19.

Oxygénothérapie (AFMPS)



* Si SpO₂ cible atteinte et pas de signe de fatigue respiratoire (FR < 30/min, ! capnie)

* Si CPAP mal tolérée (ou peu efficace)

** Stepdown si évolution favorable de la SpO₂ et de la clinique (FR)

Confirmed COVID-19 critically ill disease

≥ 1 of the following:

- **Acute Respiratory Distress Syndrome**
- **Sepsis**
- **Altered consciousness**
- **Multi-organ failure**

Optimal supportive care in ICU

Mechanical ventilation

Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contra- indicated

Specific prevention & treatment of ARDS

Track secondary bacterial and opportunistic (*Aspergillus*) infections

Prevention of subsequent lung fibrosis

Dexamethasone 6 mg IV (or equivalent doses of corticosteroids, see row above) once a day for up to 10 days; case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists (strong recommendation, high-quality evidence).

Tocilizumab and other interleukin-6 blockers: Consider early administration of IL6-receptor antagonists in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is no current reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.

A higher dose of dexamethasone (12 mg once a day) may be considered in patients with high oxygen needs ($\geq 10\text{L}/\text{min}$ or HFOT) or mechanical ventilation, who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).

Remdesivir: recommendation against the initiation of Remdesivir in patients on mechanical ventilation or ECMO (conditional recommendation, low quality of evidence).

High-titer convalescent plasma: consider administration of high-titer convalescent plasma in patients with COVID-19-induced ARDS requiring mechanical ventilation, aim to administer within 48h after ventilation initiation (conditional recommendation, low quality of evidence).

Autres mesures

- Prévenir la transmission croisée : masque, surblouse
- Prévenir les thromboses veineuses: HBPM (héparine non fractionnée si insuffisance rénale)

Sortie d'hospitalisation

- stabilité respiratoire depuis au moins 24 h (patient sevré en oxygène, ou débit d'oxygène inférieur ou égal à 4 L/min avec une surveillance active possible à domicile)
- possibilité de maintenir un isolement

Guérison : sevrage en oxygène depuis 24 vingt-quatre heures et amendement de la fièvre et de la dyspnée depuis 48 heures, à au moins 10 jours du début des symptômes

Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Fin de l'isolement | Pour qui ? | Remarques |
|--|-------------------------|--|
| Isolement non obligatoire | Population générale | |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours. | Hôpital | |
| 21 jours + test négatif. | Soins intensifs | |
| 21 jours + test négatif. | Gravement immunodéprimé | |

Prise en charge du Covid-19 en réanimation (formes critiques)

Confirmed COVID-19 critically ill disease

≥ 1 of the following:

- Acute Respiratory Distress Syndrome
- Sepsis
- Altered consciousness
- Multi-organ failure

Optimal supportive care in ICU

Mechanical ventilation

Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contra- indicated

Specific prevention & treatment of ARDS

Track secondary bacterial and opportunistic (*Aspergillus*) infections

Prevention of sub-sequent lung fibrosis

Dexamethasone 6 mg IV (or equivalent doses of corticosteroids, see row above) once a day for up to 10 days; case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists (strong recommendation, high-quality evidence).

Tocilizumab and other interleukin-6 blockers: Consider early administration of IL6-receptor antagonists in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is no current reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.

A higher dose of dexamethasone (12 mg once a day) may be considered in patients with high oxygen needs ($\geq 10\text{L}/\text{min}$ or HFOT) or mechanical ventilation, who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).

Remdesivir: recommendation against the initiation of Remdesivir in patients on mechanical ventilation or ECMO (conditional recommendation, low quality of evidence).

High-titer convalescent plasma: consider administration of high-titer convalescent plasma in patients with COVID-19-induced ARDS requiring mechanical ventilation, aim to administer within 48h after ventilation initiation (conditional recommendation, low quality of evidence).

Tableau clinique

- médiane d'admission en réanimation : 9 à 10 jours après le début des symptômes
- défaillance respiratoire hypoxémique : SDRA de gravité modérée à sévère
- hypercoagulation (micro- et macrothromboses) : expliquent en partie la discordance entre la profondeur de l'hypoxémie et l'absence de signes cliniques de lutte.
- altération variable de la compliance pulmonaire
- atteinte myocardique (de type ischémique par état pro-coagulant, myocardite): composante d'œdème cardiogénique

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE BERLIN DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÛ

Installation des symptômes en moins d'une semaine après l'agression alvéolaire aiguë

Opacités pulmonaires bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique, non expliquées par une atélectasie, un nodule ou un épanchement pleural

Exclusion d'une insuffisance cardiaque gauche comme seule origine des atteintes pulmonaires

Sévérité en relation avec la valeur de la PEP et du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ci-dessous :

| | SDRA léger | SDRA modéré | SDRA sévère |
|-----------------------------|---|---|---|
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ | $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ avec $\text{PEP} \geq 5$ mmHg | $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ avec $\text{PEP} \geq 5$ mmHg | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ avec $\text{PEP} \geq 5$ mmHg |

Tableau 1. FiO_2 : fraction inspirée en oxygène ; PaO_2 : pression partielle artérielle en oxygène ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. (D'après la référence 12).

Pneumonie et SDRA

La **tomodensitométrie** est la technique d'imagerie la plus sensible et la plus fiable pour les patients atteints d'IRA

European Radiology

<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y>

CHEST



Check for updates

COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)

Marie-Pierre Revel¹ • Anagha P. Parkar^{2,3} • Helmut Prosch⁴ • Mario Silva⁵ • Nicola Sverzellati⁵ • Fergus Gleeson⁶ • Adrian Brady⁷ • on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)

Réanimation respiratoire

- Oxygénothérapie non invasive : masque à haute concentration, oxygénothérapie nasale à haut débit (OHDN), ventilation non-invasive (VNI)
- Ventilation mécanique invasive : selon les principes de la ventilation protectrice (avec sédation voire curarisation)
- Ventilation en décubitus ventral d'au moins 12 à 18 heures par jour
- ECMO : en ultime recours

Autres traitements

- Traitement de la défaillance multiviscérale: symptomatique
- Anticoagulation : HBPM (héparine NF si insuffisance rénale) à dose préventive chez les patients à risque élevé et à dose curative d'HBPM chez les patients à risque très élevé (en particulier si taux de fibrinogène > 8 g/L et D-Dimères > 3 μ g/L)
- Prévenir le risque (30 à 60 %) de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Fin de l'isolement | Pour qui ? | Remarques |
|--|-------------------------|--|
| Isolement non obligatoire | Population générale | |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours. | Hôpital | |
| 21 jours + test négatif. | Soins intensifs | |
| 21 jours + test négatif. | Gravement immunodéprimé | |

Quelques études importantes

Dexaméthasone

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with diffuse lung damage. Glucocorticoids may modulate inflammation-mediated lung injury and thereby reduce progression to respiratory failure and death.

Chez les patients hospitalisés avec Covid-19, l'utilisation de la dexaméthasone a entraîné une baisse de la mortalité à 28 jours chez ceux qui recevaient soit une ventilation mécanique invasive ou de l'oxygène seul lors de la randomisation, mais pas parmi ceux ne recevant aucune assistance respiratoire.

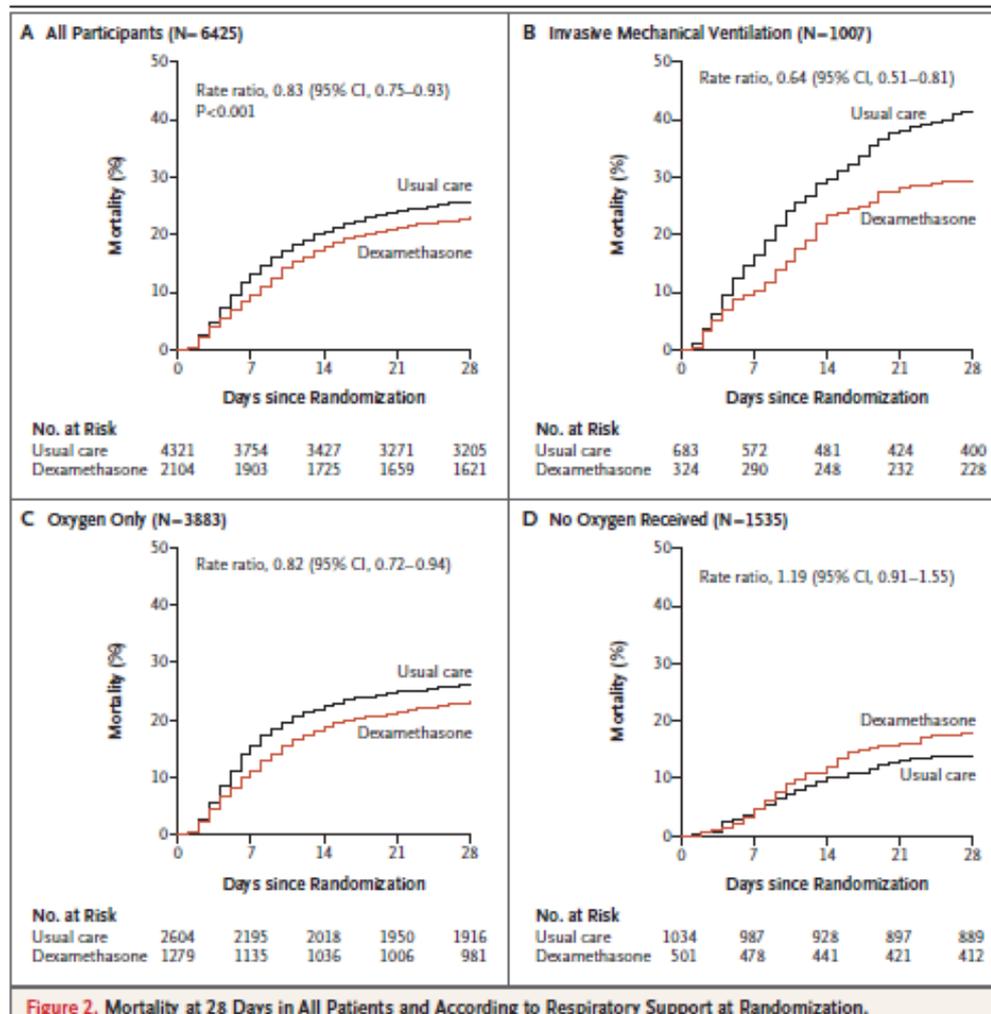


Figure 2. Mortality at 28 Days in All Patients and According to Respiratory Support at Randomization.

Antiviraux

Availability of antivirals for COVID-19 in Belgium:

| Name | Availability in Belgium |
|---|---|
| Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) | Available via officina, via the federal stocks: https://kce.fgov.be/nl/paxlovid-toegangsmogelijkheden https://kce.fgov.be/fr/task-force-covid-therapeutics/paxlovid-modalites-daces Furthermore, Paxlovid® has been reimbursed since Nov. 1, 2023. |
| Remdesivir (Veklury®) | Available via hospital pharmacies, via the federal stocks. https://kce.fgov.be/fr/veklury-remdesivir |

Prescrire 2020 : **pas d'impact sur la mortalité**

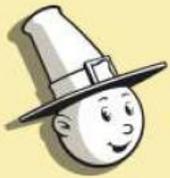
RAYON DES NOUVEAUTÉS

NOUVELLE SUBSTANCE

remdésivir (VEKLURY^o) **et covid-19**



Trop d'incertitudes, tant sur l'efficacité que sur les effets indésirables



POINT DE VUE DE LA RÉDACTION

**Mise sur le marché du remdésivir dans l'Union européenne :
l'EMA ne sert pas assez l'intérêt des patients**

remdésivir (VEKLURY^o) et covid-19 en cas de risque accru de forme grave ou chez des enfants sous oxygène



N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU

Dans un essai randomisé en double aveugle ayant inclus 562 patients atteints de covid-19 (avant l'émergence du variant Omicron du Sars-CoV-2) et ne motivant pas d'oxygénothérapie, le *remdésivir* pris pendant 3 jours a diminué la fréquence des hospitalisations en soins intensifs par rapport à un placebo, après un suivi de 28 jours (environ 1 % versus 5 %), sans preuve d'une réduction de la mortalité. On ne dispose pas de comparaison versus l'association antivirale *nirmatrelvir* + *ritonavir*. La transposabilité de ces résultats au contexte épidémiologique de 2023 est incertaine. Chez les enfants nécessitant une oxygénothérapie, le seul essai disponible, non comparatif, ne permet pas de savoir si ajouter le *remdésivir* apporte ou non un bénéfice clinique.

- chez les enfants qui pèsent entre 3 kg et 40 kg, et nécessitent une oxygénothérapie : 5 mg/kg le premier jour puis 2,5 mg/kg les jours suivants, pendant au maximum 10 jours ;
- chez les patients qui pèsent 40 kg ou plus, et ne nécessitent pas d'oxygénothérapie : 200 mg le premier jour puis 100 mg les deux jours suivants.

Chez les patients qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et à risque accru de forme grave de covid-19 : débuter le traitement dès que possible dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

■ **Nouvelles conditions de conservation de la solution diluée** : jusqu'à 24 heures à une température maximale de 25 °C, ou 48 heures entre 2 °C et 8 °C.

■ **Conditions d'accès en France au 4 juillet 2023** :

Liste I. Réserve à l'usage hospitalier.

À l'hôpital : agréé collect. chez les patients pesant 40 kg ou plus ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et à risque accru de forme grave, uniquement quand l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* ne convient pas. Non agréé collect. chez les enfants pesant moins de 40 kg et nécessitant une oxygénothérapie. Agréé collect. par ailleurs.

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D.,
Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc.,
Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D.,
for the EPIC-HR Investigators*

BACKGROUND

Nirmatrelvir is an orally administered severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 main protease (M^{pro}) inhibitor with potent pan-human-coronavirus activity in vitro.

METHODS

We conducted a phase 2–3 double-blind, randomized, controlled trial in which symptomatic, unvaccinated, nonhospitalized adults at high risk for progression to severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) were assigned in a 1:1 ratio to receive either 300 mg of nirmatrelvir plus 100 mg of ritonavir (a pharmacokinetic enhancer) or placebo every 12 hours for 5 days. Covid-19–related hospitalization or death from any cause through day 28, viral load, and safety were evaluated.

Analyse de Prescrire (16-9-2022)

Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid^o) et covid-19

Probablement utile aussi en cas de variant
Omicron prédominant

● L'association *nirmatrelvir + ritonavir* (Paxlovid^o) a été autorisée dans l'Union européenne chez certains adultes atteints de covid-19 sur la base d'un essai mené en 2021, alors que le variant Delta du Sars-CoV-2 prédominait. Une étude épidémiologique, portant sur début 2022 alors que le variant Omicron prédominait, montre des risques moindres d'hospitalisation pour covid-19 et de mort par covid-19 chez des patients à risque élevé de formes graves et qui ont reçu cette association. Ces résultats sont cohérents avec l'efficacité démontrée sur le variant Delta, avec des données d'activité antivirale *in vitro* et avec le mécanisme d'action du *nirmatrelvir*.

Mis en ligne dans l'Application Prescrire le 16 septembre 2022

En pratique Ces données observationnelles, sans tirage au sort pour former le groupe traité et le groupe témoin, sont d'un niveau de preuves inférieur à celui de résultats d'un essai randomisé en double aveugle. Elles apportent toutefois des informations complémentaires à croiser avec d'autres données. Ainsi, chez les patients âgés d'au moins 65 ans ayant reçu 5 jours de traitement par *nirmatrelvir* + *ritonavir*, le constat d'un moindre risque d'hospitalisation pour covid-19 et de mort par covid-19, dans une période où le variant Omicron prédominait, est cohérent avec les résultats de l'essai mené en période de prédominance du variant Delta (1). Il est cohérent aussi avec des données d'activité antivirale in vitro et avec le mécanisme d'action du *nirmatrelvir*, qui inhibe une protéase indispensable à la répllication du virus, indépendamment des mutations affectant la protéine S qui caractérisent les variants du Sars-CoV-2 (1,2,4).

CBIP

Folia Pharmacotherapeutica novembre 2023

Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) dans la COVID-19 : profil d'efficacité dans le contexte actuel

Une récente méta-analyse réalisée par le KCE (incluant uniquement des études publiées après octobre 2022) montre un effet protecteur du nirmatrelvir + ritonavir (NR) contre le décès et l'hospitalisation liés à la COVID-19 et contre l'évolution vers une forme grave de COVID-19. Le bénéfice sur la mortalité est plus faible que dans une méta-analyse précédente qui incluait des études jusqu'en octobre 2022. En outre, les NST (nombre de sujets à traiter pour éviter 1 événement grave) variaient considérablement d'une étude à l'autre, allant de 39 à plus de 1 500.

Ce bénéfice plus faible s'explique par la forte réduction du risque d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19 en raison du taux élevé de couverture vaccinale, de la présence de souches moins virulentes (Omicron) et de l'immunité obtenue par des infections antérieures.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque et coût/efficacité d'un traitement par NR doit aussi tenir compte du **prix élevé** de Paxlovid® pour la communauté (\pm € 975 par conditionnement, remboursé en catégorie b¹) et des **très nombreuses interactions médicamenteuses possibles**. Ceci est particulièrement vrai dans le contexte belge où la couverture vaccinale est très élevée et où circulent des souches peu virulentes. Selon le "*living guideline*" de l'OMS et les guidelines néerlandais et britanniques, l'association NR a seulement une place spécifique chez (1) les patients présentant des comorbidités sévères et (2) les patients immunodéprimés.

La méta-analyse du KCE a inclus 30 études observationnelles, toutes des études de cohorte rétrospectives, et 2 études randomisées (de très faible qualité), portant sur un total de 2.039.988 patients (études publiées après le 1^{er} octobre 2022)

Tableau 1 : Effet du NR selon les résultats de la méta-analyse du KCE

| Critère d'évaluation | Toutes les études | | Uniquement les études portant sur des patients à haut risque non hospitalisés | | Uniquement les études portant sur des patients vaccinés | |
|---|-------------------|-----------|---|-----------|---|-----------|
| | <i>Pooled RR</i> | IC à 95% | <i>Pooled RR</i> | IC à 95% | <i>Pooled RR</i> | IC à 95% |
| Décès | 0,36 | 0,25-0,52 | 0,34 | 0,23-0,49 | 0,55 | 0,45-0,68 |
| Hospitalisation | 0,43 | 0,37-0,51 | 0,45 | 0,37-0,55 | 0,52 | 0,34-0,81 |
| Hospitalisation et/ou décès | 0,52 | 0,45-0,61 | 0,54 | 0,46-0,64 | 0,58 | 0,48-0,70 |
| Évolution vers une forme grave de la maladie | 0,54 | 0,41-0,73 | 0,47 | 0,29-0,74 | 0,66 | 0,43-1,01 |

Après exposition

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Nirmatrelvir–Ritonavir as Postexposure Prophylaxis for Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Carla Yunis, M.D., Robert J. Fountaine, Pharm.D.,
Gerald Luscan, M.S., Aimee M. Burr, M.S., Wuyan Zhang, Ph.D.,
Wayne Wisemandle, M.A., Holly Soares, Ph.D., Mary Lynn Baniecki, Ph.D.,
Victoria M. Hendrick, B.Sc., Veselin Kalfov, M.D., Rienk Pypstra, M.D.,
and James M. Rusnak, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2024;391:224-34.
DOI: 10.1056/NEJMoa2309002

Table 2. Results for Efficacy End Points.

| Variable | Nirmatrelvir–Ritonavir, 5-Day Regimen (N = 921) | Nirmatrelvir–Ritonavir, 10-Day Regimen (N = 917) | Placebo (N = 898) |
|---|---|--|----------------------|
| Primary end point: symptomatic, confirmed SARS-CoV-2 infection by day 14 in the primary efficacy population — no./total no. (%)* | 22/844 (2.6) | 20/830 (2.4) | 33/840 (3.9) |
| Absolute difference vs. placebo — percentage points | −1.3 | −1.5 | |
| Risk reduction relative to placebo (95% CI) — %† | 29.8 (−16.7 to 57.8) | 35.5 (−11.5 to 62.7) | |
| P value | 0.17 | 0.12 | |
| Secondary end point: asymptomatic, confirmed SARS-CoV-2 infection by day 14 in the primary efficacy population — no./total no. (%)* | 17/844 (2.0) | 16/830 (1.9) | 26/840 (3.1) |
| Absolute difference vs. placebo — percentage points | −1.1 | −1.2 | |
| Risk reduction relative to placebo (95% CI) — %† | 32.8 (−21.3 to 62.7) | 36.7 (−13.0 to 64.5) | |

CONCLUSIONS

In this placebo-controlled trial, postexposure prophylaxis with nirmatrelvir–ritonavir for 5 or 10 days did not significantly reduce the risk of symptomatic SARS-CoV-2 infection. (Funded by Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT05047601.)

Anticorps (immunothérapie passive) pas d'efficacité contre variant omicron

- Plasma de convalescent
- Anticorps purifiés polyclonaux
- Anticorps monoclonaux

Le Covid chez l'immunodéprimé

Traitement : règles belges

Antiviraux

- Remdesivir
- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)

En Belgique : proposés aux **patients sévèrement immunodéprimés**, à haut risque d'évolution vers une maladie sévère

La sécurité et l'efficacité de ces traitements n'ont guère été évaluées chez les patients immunodéprimés.

**Protracted COVID-19,
mainly among
lymphocyte B-cell
depleted patients**

- **Prolonged viral shedding for weeks to months**
- **Ongoing symptoms of COVID-19, including progressive or relapsing hypoxemic pneumonia**

Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU)

Lack of evidence to support the use of a specific agent in this population so far.

Limited available evidence is reported in specific sections (IVIg and convalescent plasma).

Règles d'isolement (Be)

| Fin de l'isolement | Pour qui ? | Remarques |
|--|-------------------------|--|
| Isolement non obligatoire | Population générale | |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours. | Hôpital | |
| 21 jours + test négatif. | Soins intensifs | |
| 21 jours + test négatif. | Gravement immunodéprimé | |

Vaccination

I. Les vaccins initiaux et les grandes études randomisées

AMM en Europe : 5 vaccins (fin 2021)

- vaccins à ARNm
 - BNT162b2 [Pfizer-BioNTech, Comirnaty] (AMM le 21 décembre 2020)
 - mRNA1273 [Moderna, Spikevax] (AMM le 6 janvier 2021)
- vaccins à vecteur viral de type adénovirus:
 - ChAdOx1nCoV19 [AstraZeneca-université d'Oxford, Vaxzevria] (AMM le 29 janvier 2021)
 - Ad26.COV2.S [Janssen, Jcovden] (AMM le 11 mars 2021)
- vaccin à pseudoparticules virales avec adjuvant (Matrix-M) :
 - NVX-CoV2373 [Novavax, Nuvaxovid] (AMM le 20 décembre 2021)

La vaccination

| CARACTÉRISTIQUES DES CINQ VACCINS CONTRE LA COVID-19 (mis à jour le 29 septembre 2021) | | | | | | | | | | |
|--|-------------|--------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------------|--------|--|-----------------|-------------------------|--|
| Laboratoire | Vaccin | Type | Taille de l'essai ^a | Âge en années | Répartition vaccin/contrôle | Insu | Contrôle | Nombre de doses | Écart entre les 2 doses | Site des essais |
| Pfizer-BioNTech | Comirnaty | ARN messenger | 40 000 | ≥ 16 | 1 pour 1 | Double | Sérum physiologique | 2 | 21 jours | États-Unis, Argentine, Brésil, Afrique du Sud, Allemagne ^b , Turquie ^b |
| | | | 2 260 | 12-15 | 1 pour 1 | Double | Sérum physiologique | 2 | 21 jours | États-Unis |
| Moderna | Spikevax | ARN messenger | 29 000 | ≥ 18 | 1 pour 1 | Double | Sérum physiologique | 2 | 28 jours | États-Unis |
| | | | 3 000 | 12-17 | 2 pour 1 | Double | Sérum physiologique | 2 | 28 jours | États-Unis |
| AstraZeneca | Vaxzevria | Adénovirus chimpanzé | 9 000 + 3 000 ^c | | 1 pour 1 | Simple | Men ACWY et sérum physiologique ^d | 2 | De 4 à 12 semaines | Royaume-Uni, Brésil, Afrique du Sud ^b |
| | | | 32 000 | | 2 pour 1 | Double | Sérum physiologique | 2 | 4 semaines | États-Unis, Pérou ^b , Chili ^b |
| Gamaleya | Sputnik V | Adénovirus rAd26 et rAd5 | 20 000 | | 3 pour 1 | Double | Excipient du vaccin | 2 | 21 jours | Russie |
| Janssen | Ad26.Cov2.S | Adénovirus | 44 000 | | 1 pour 1 | Double | Sérum physiologique | 1 | - | États-Unis, Brésil, Afrique du Sud, Colombie, Argentine, Pérou, Chili, Mexique |

Tableau 1. ^a Les différentes analyses de chaque essai portent sur un nombre variable de participants, nous indiquons ici l'ordre de grandeur du nombre de participants ;

^b Les données des participants de ces pays ne font pas partie de l'analyse intermédiaire publiée ; ^c Environ 3 000 participants ont reçu une demi-dose à la première injection, par erreur ; ^d Vaccin contre une méningite pour la première dose, sérum physiologique pour la seconde dose.

Les résultats

| EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 DANS LES ESSAIS (mis à jour le 29 septembre 2021) | | | | | |
|---|--------------------|-------|-------------------------|---|---|
| Laboratoire | Vaccin | Âge | Groupe vaccin (Covid/n) | Groupe placebo (Covid/n) | Efficacité (intervalle de confiance à 95 %) |
| Pfizer-BioNTech | BNT162b2 Comirnaty | ≥ 16 | 77/20 998 | 850/21 096 | 91,3 % (89,0 %-93,2 %) |
| | | 12-15 | 0/1 131 | 18/1 129 | 100 % (75%-100%) |
| Moderna | Spikevax | ≥ 18 | 11/14 134 | 185/14 073 | 94,1 % (89,3 %-96,8 %) |
| | | 12-17 | 0/2 163 | 4/1 073 (= 8/2 146) ^b | 100 % |
| AstraZeneca, 1 ^{re} étude, 2 doses standard | Vaxzevria | | 27/4 440 | 71/4 455 | 62,1 % (41,0 %-75,7 %) |
| AstraZeneca, 2 ^e étude | | | 61/21 633 ^a | 129/10 816 ^a (= 258/21 632) ^b | 76 % (68 %-82 %) |
| Gamaleya | Spoutnik V | | 16/14 964 | 62/4 902 (= 186/14 706) ^c | 91,6 % (85,6 %-95,2 %) |
| Janssen | Ad26.CoV2.S | | 116/19 514 | 348/19 544 | 66,9 % (59,0 %-73,4 %) |

Tableau 2. ^a Estimation fondée sur l'efficacité publiée par AstraZeneca et l'université d'Oxford ; ^b Multiplication par 2 pour comparer les deux groupes en tenant compte de la répartition déséquilibrée ; ^c Multiplication par 3 pour comparer les deux groupes en tenant compte de la répartition déséquilibrée.

En Belgique

- Pour l'automne-hiver 2023-2024, **seul un vaccin à ARNm ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5 du virus SARS-CoV-2 est disponible:**
Comirnaty Omicron XBB.1.5.® (vaccin XBB.1.5. de Pfizer). Les vaccins à ARNm contiennent des brins d'ARNm chimiquement modifiés codant la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.
- Auparavant, d'autres vaccins à ARNm (monovalents et bivalents) étaient disponibles, ainsi que des vaccins à vecteur viral (utilisant comme vecteur des adénovirus non réplicatifs dont le génome est modifié par l'insertion d'un gène codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2) et des vaccins à protéines sous-unitaires (contenant la protéine Spike recombinante). Ces vaccins ciblaient la souche originale du virus SARS-CoV-2 ou des sous-variants antérieurs d'Omicron.

vaccin XBB.1.5 de Pfizer

- Le vaccin XBB.1.5 de Pfizer **n'a pas fait l'objet d'études cliniques**. Ce vaccin a été autorisé sur la base des données (cliniques) recueillies avec les vaccins Pfizer monovalents et bivalents disponibles auparavant, et sur la base d'une **bonne réponse immunitaire in vitro** contre le sous-variant Omicron XBB.1.5 et les souches apparentées.
- Des études observationnelles récentes montrent que la dose de rappel renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux signaux d'effets indésirables (données jusqu'en avril 2023 au plus tard). La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois après la vaccination).



**Conseil
Supérieur de la Santé**

**VACCINATION CONTRE LA COVID-19
STRATÉGIE DE VACCINATION DE LA
POPULATION BELGE POUR 2023-2024**

**JUIN 2023
CSS N° 9766**

Recommandations belges pour un rappel systématique

- **Groupe 1:** personnes présentant un risque accru de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès):
 - toute personne de 65 ans et plus;
 - toute personne vivant en institution;
 - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse;
 - toute personne ayant un IMC ≥ 40 kg/m²;
 - tout patient de 18 ans ou plus présentant au moins une comorbidité (affection chronique sous-jacente, même stabilisée):
 - d'origine pulmonaire (y compris l'asthme sévère)
 - d'origine cardiaque (y compris l'hypertension avec des complications cardiaques)
 - d'origine hépatique
 - d'origine rénale
 - d'origine métabolique (y compris le diabète)
 - d'origine neurologique ou troubles mentaux (tels que la démence, la dépression grave)
 - certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec les comorbidités associées ou la déficience immunologique)
 - tout patient de 18+ avec un déficit immunitaire (primaire ou secondaire);
 - Chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans, une attention particulière doit être portée aux patients immunodéprimés et aux enfants/adolescents atteints de maladies chroniques graves ou de certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées).
- **Groupe 2:** personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins.
- **Groupe 3:** personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés.

