



Coronavirus disease 2019

Loïc KASSEGNE

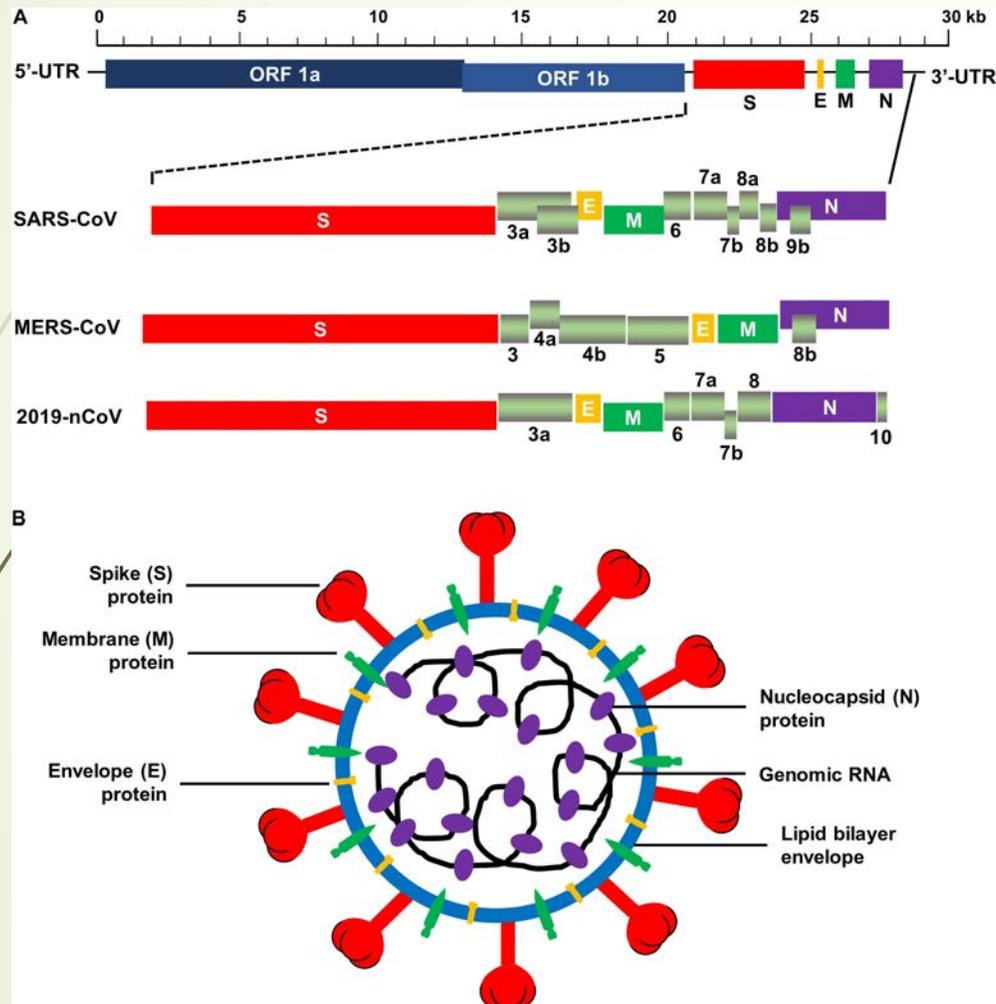
Service de Pneumologie

Nouvel Hôpital Civil

Strasbourg

Mise à jour 21-03-2020

Virus



➤ Le SARS-CoV 2 est un β coronavirus du groupe 2b.

➤ Relié aux 2 autres coronavirus du 21^{ème} siècle, le SARS-CoV en 2002 (80%) et le MERS-CoV en 2012(50%).

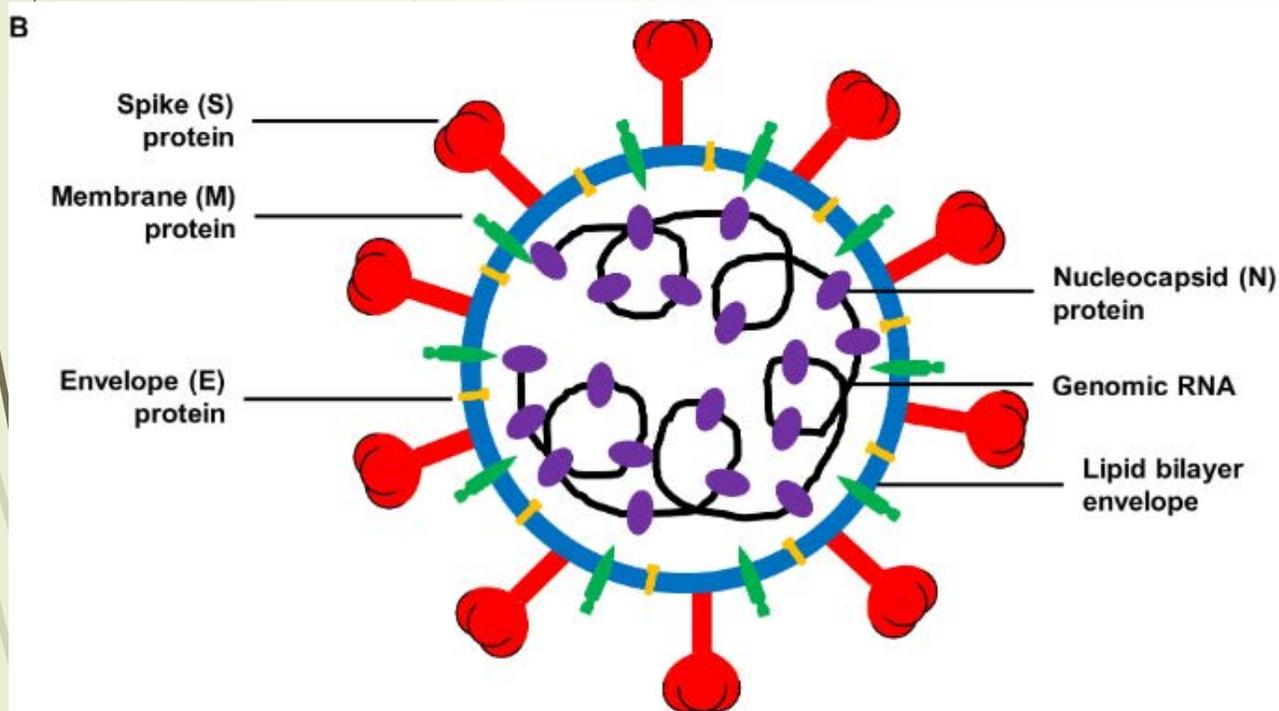
➤ Les analyses génomiques ont montré 88% de similitude avec 2 SARS-like coronavirus présents chez la chauve-souris.

Lu R et al, Lancet, 2020

Zhu N et al, NEJM, 2020

Wang N et al, Front Microbiol, 2020

Virus



- Virus à ARN simple brin, avec une enveloppe
- Génome le plus long des virus à ARN (30 kpb)
- L'enveloppe est notamment composée de spicules « spike proteins », donnant un aspect de couronne, d'où « coronavirus »
- Au ME, cela donne un aspect de « halo »

Pathogénie

A la base, un virus du rhume
saisonnier...

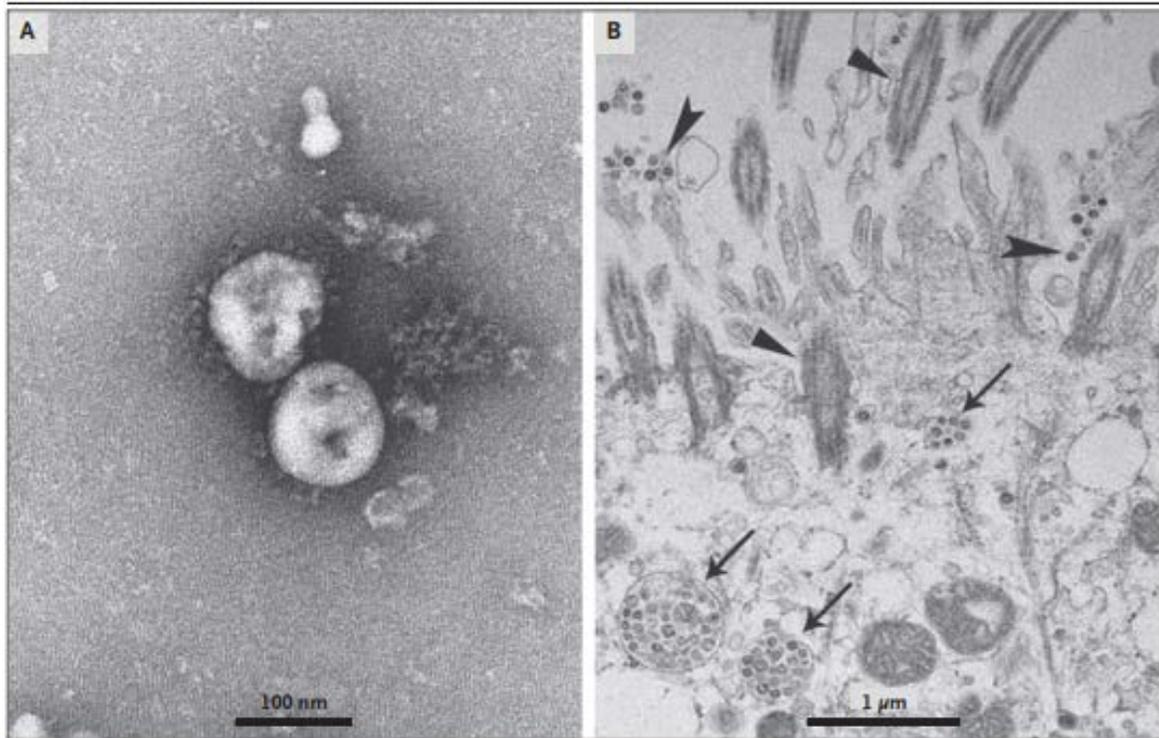


Figure 3. Visualization of 2019-nCoV with Transmission Electron Microscopy.

Negative-stained 2019-nCoV particles are shown in Panel A, and 2019-nCoV particles in the human airway epithelial cell ultrathin sections are shown in Panel B. Arrowheads indicate extracellular virus particles, arrows indicate inclusion bodies formed by virus components, and triangles indicate cilia.

- Liaison du CV aux cellules via le **récepteur ACE-2** (Angiotensine Converting Enzyme-2) avec le domaine S1 de la protéine S
- Présence du récepteur ACE-2 principalement au niveau des **cellules épithéliales alvéolaires**, de l'iléon, du tubule contourné proximal
- **Affinité serait 10 fois plus importante** par le Sars-CoV 2 avec le récepteur ACE-2 que le Sars-CoV (Wrapp D et al, Science, 2020)

Wrapp D et al, Science, 2020

Pathogénie

A la base, un virus du rhume
saisonnier...

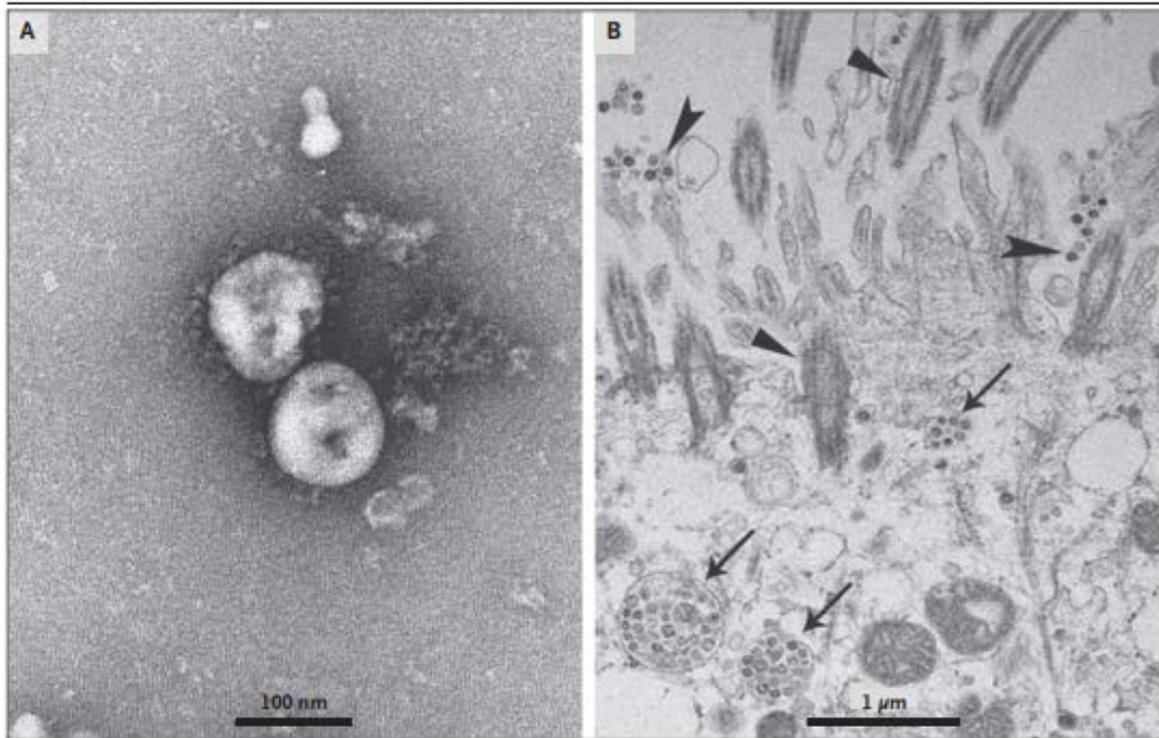


Figure 3. Visualization of 2019-nCoV with Transmission Electron Microscopy.

Negative-stained 2019-nCoV particles are shown in Panel A, and 2019-nCoV particles in the human airway epithelial cell ultrathin sections are shown in Panel B. Arrowheads indicate extracellular virus particles, arrows indicate inclusion bodies formed by virus components, and triangles indicate cilia.

- Fusion du virus avec la membrane cellulaire, via le domaine S2 de la protéine S
- Clivage de la protéine S, au niveau du domaine S2, par une protéase, permettant l'exposition du peptide de fusion
- L'une d'elle est la protéase TMPRSS2
- Entrée du virus par un endosome
- Multiplication à l'intérieur de la cellule hôte par une ARN polymérase virale (RdRp), puis sortie des virus en formant une enveloppe à partir de la membrane du reticulum endoplasmique

Wrapp D et al, Science, 2020



Pathogénie : une hyperinflammation?

- ▶ Forte expression d'un certain nombre de cytokines dans le plasma, particulièrement dans les formes sévères, dont l'IL-6, l'IL-1, le TNF α et l'IL-12 ¹
- ▶ Hyperinflammation par l'intermédiaire de T4 helper exprimant du GM-CSF et de l'IFN- γ et par les monocytes exprimant l'IL-6 ²
- ▶ Dans les formes sévères, histologie évocatrice de SDRA (dommage alvéolaire diffus, desquamation des pneumocytes, formation de membranes hyalines) ³

Huang C et al, Lancet, 2020
Zhou Y et al, Nat Sci Rev, 2020
Tian S et al, J Thoracic Oncol, 2020



Coronavirus : un virus pas si nouveau que ça

	Nombre d'articles (PubMed)
2020	1273 (21/03/2020)
2019	674
2018	691
2017	691
2016	776
2015	784
2014	710
2013	555
2012	391

Mesh Terms : « coronavirus »



Le coronavirus en chiffres

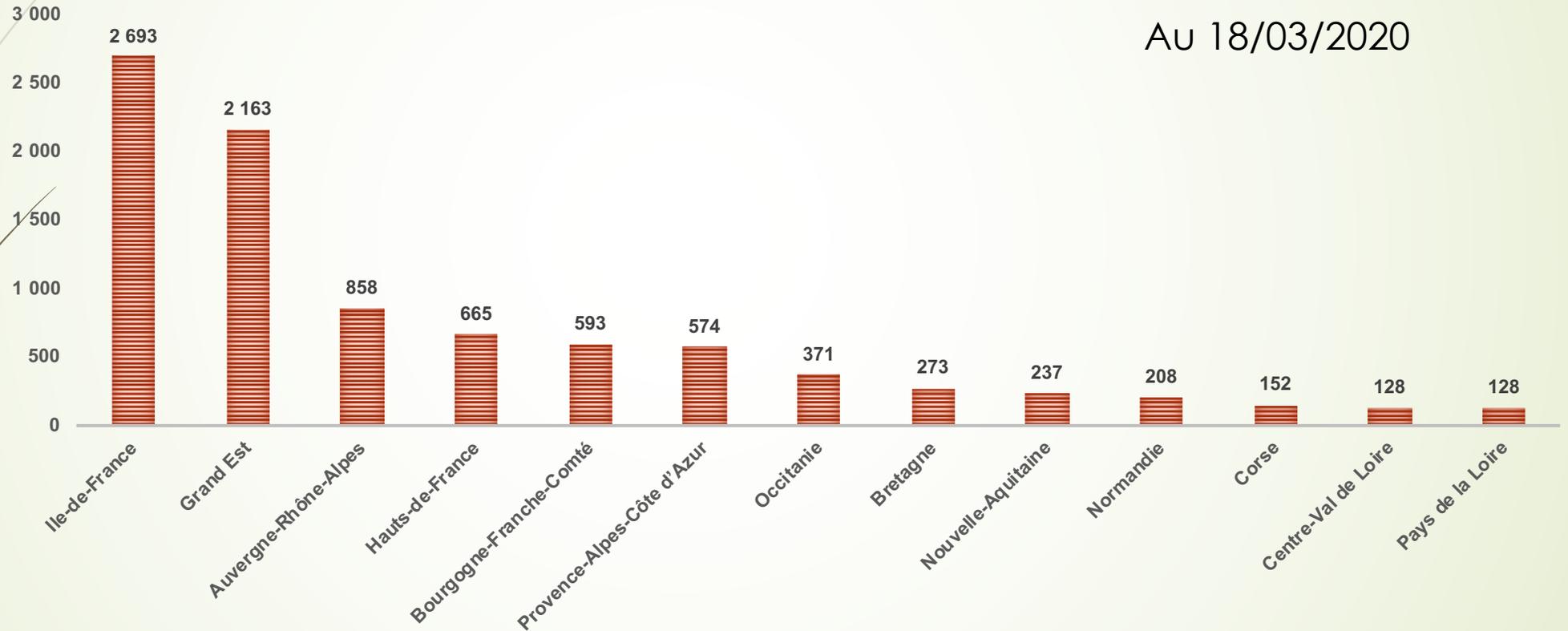
- 271364 cas diagnostiqués (21/03/2020)
- 11252 décès, dont 35,8% en Italie, soit une létalité de 4,1%
- 12612 cas diagnostiqués en France (21/03/2020) et 450 décès, soit 3,6% de létalité

Très probable sous-diagnostic des cas infectés...

La France inégalement touchée

CAS CONFIRMÉS

Au 18/03/2020



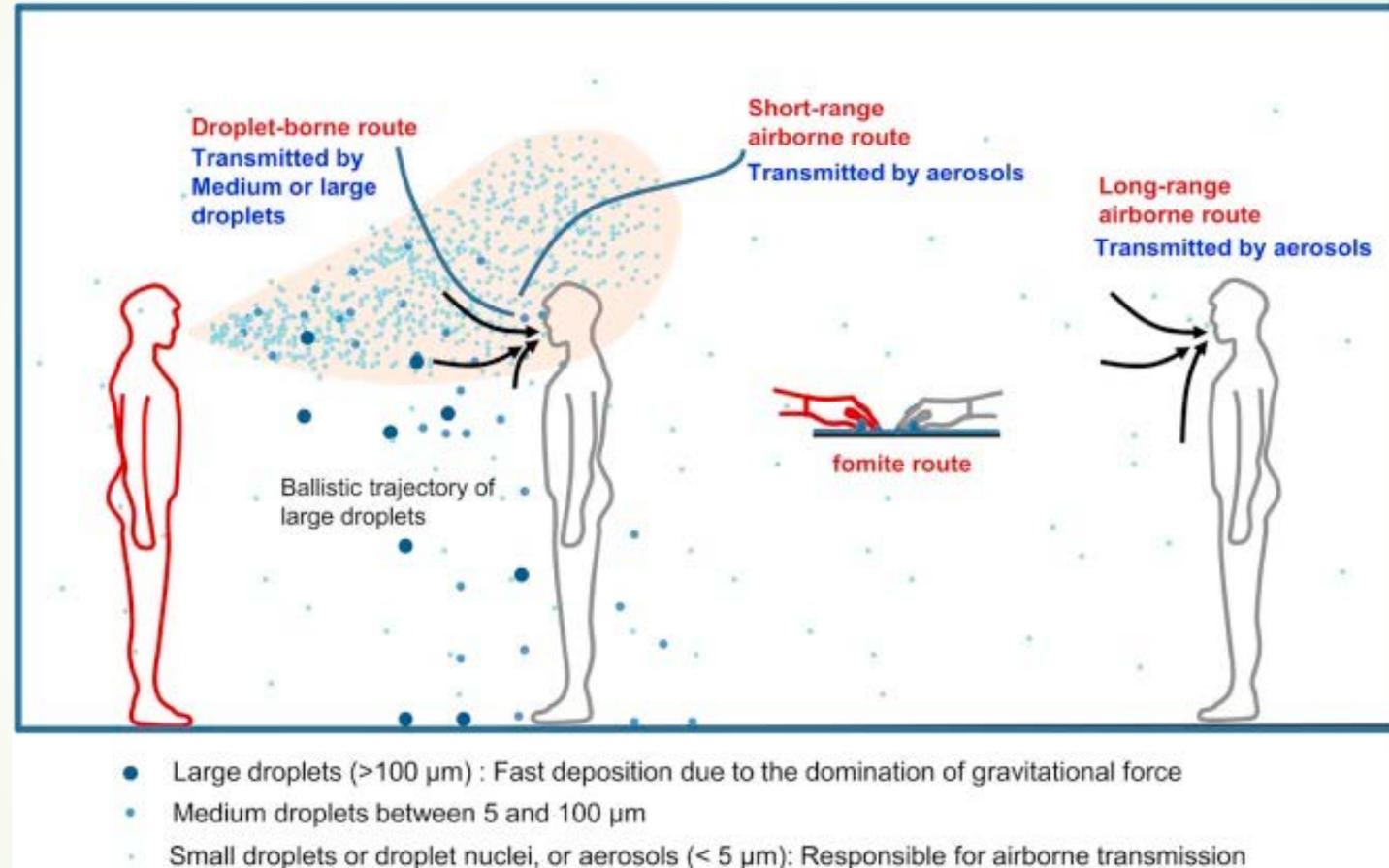
Transmission

- ▶ Par l'intermédiaire de **gouttelettes**, dispersées dans l'environnement par la toux ou l'éternuement.
- ▶ Soit de manière interhumaine, soit par contact manuel avec des sécrétions déposées sur du matériel.
- ▶ Les gouttelettes sédimentent rapidement, et tombent. Ainsi, elles ne se dispersent pas, sauf en cas de chute sur du linge ou des vêtements.
- ▶ Autres modes : par les muqueuses (yeux +++), par les selles ?

Les principales caractéristiques de la transmission d'aérosol versus la transmission de gouttelettes.

Caractéristiques	Transmission par aérosol	Transmission par gouttelettes
Définition	Infection par inhalation d'un aérosol contaminé par un pathogène	Infection par exposition des conjonctives ou des muqueuses à des gouttelettes projetées lors de la toux ou d'un éternuement
Vecteur de la transmission	Aérosol	Gouttelettes
Taille moyenne de la particule (diamètre) du vecteur de la transmission	< 5 µm de diamètre Cependant, il n'y a aucun consensus sur le critère de taille exact d'un aérosol	> 10 µm de diamètre Cependant, il n'y a aucun consensus sur le critère de taille exact de gouttelettes
Devenir des particules dans l'air	Particules suffisamment petites pour rester en suspension dans l'air pendant plusieurs minutes voire plus	Les gouttelettes ne restent pas en suspension dans l'air et sédimentent rapidement
Distance à laquelle le micro-organisme peut être transporté	Partout dans une chambre ou un secteur, par les courants d'air	À courte distance
Site d'inoculation	Les voies respiratoires inférieures sont le site d'inoculation préférentiel	Conjonctives ou muqueuses de la face

Transmission





Transmission : attention aux yeux !

- ▶ Xia J et al, J Med Virol, 2020 : PCR positive larmes et prélèvement conjonctival en cas de conjonctivite associée à une pneumonie à SARS-COV-2



Transmission : par les selles?

- ▶ **Zhang J et al, J Med Virol, 2020 :**
 - ▶ 5 sur 14 ont des selles positives PCR SARS-COV-2
 - ▶ Pas de signe fonctionnel digestif
- ▶ **Young B et al, JAMA, 2020 :** 5 cas sur 8 ont une PCR positive dans les selles

Transmission interhumaine

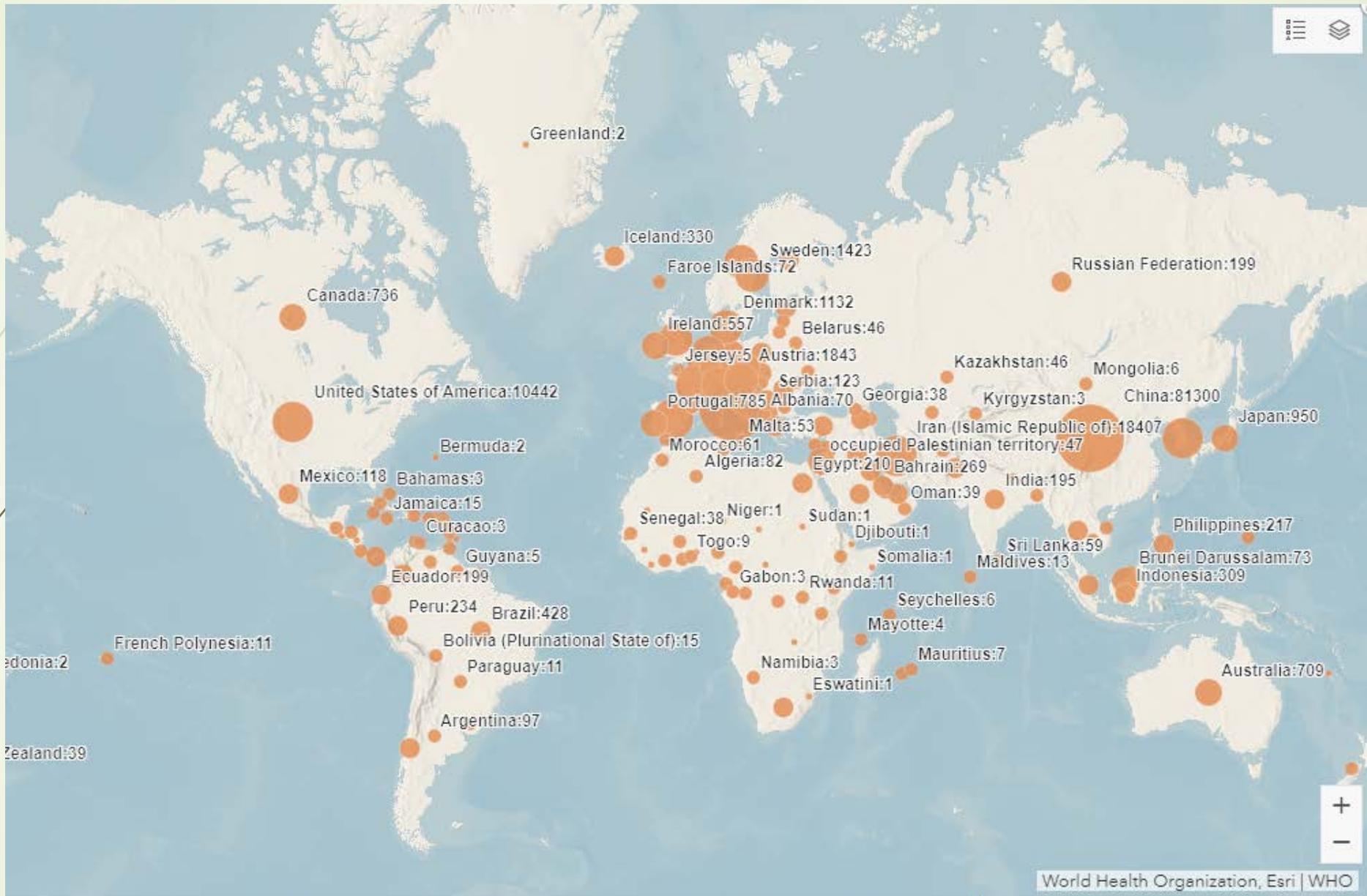
Table 1. Characteristics of Patients with Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan as of January 22, 2020.*

Characteristic	Before January 1 (N=47)	January 1 –January 11 (N=248)	January 12 –January 22 (N=130)
Median age (range) — yr	56 (26–82)	60 (21–89)	61 (15–89)
Age group — no./total no. (%)			
<15 yr	0/47	0/248	0/130
15–44 yr	12/47 (26)	39/248 (16)	33/130 (25)
45–64 yr	24/47 (51)	106/248 (43)	49/130 (38)
≥65 yr	11/47 (23)	103/248 (42)	48/130 (37)
Male sex — no./total no. (%)	31/47 (66)	147/248 (59)	62/130 (48)
Exposure history — no./total no. (%)			
Wet market exposure	30/47 (64)	32/196 (16)	5/81 (6)
Huanan Seafood Wholesale Market	26/47 (55)	19/196 (10)	5/81 (6)
Other wet market but not Huanan Seafood Wholesale Market	4/47 (9)	13/196 (7)	0/81
Contact with another person with respiratory symptoms	14/47 (30)	30/196 (15)	21/83 (25)
No exposure to either market or person with respiratory symptoms	12/27 (26)	141/196 (72)	59/81 (73)
Health care worker — no./total no. (%)	0/47	7/248 (3)	8/122 (7)

* Reduced denominators indicate missing data. Percentages may not total 100 because of rounding.

- Avec le temps, les cas de coronavirus n'étaient plus en relation avec le marché au poissons de Wuhan

Qun L et al, NEJM, 2020

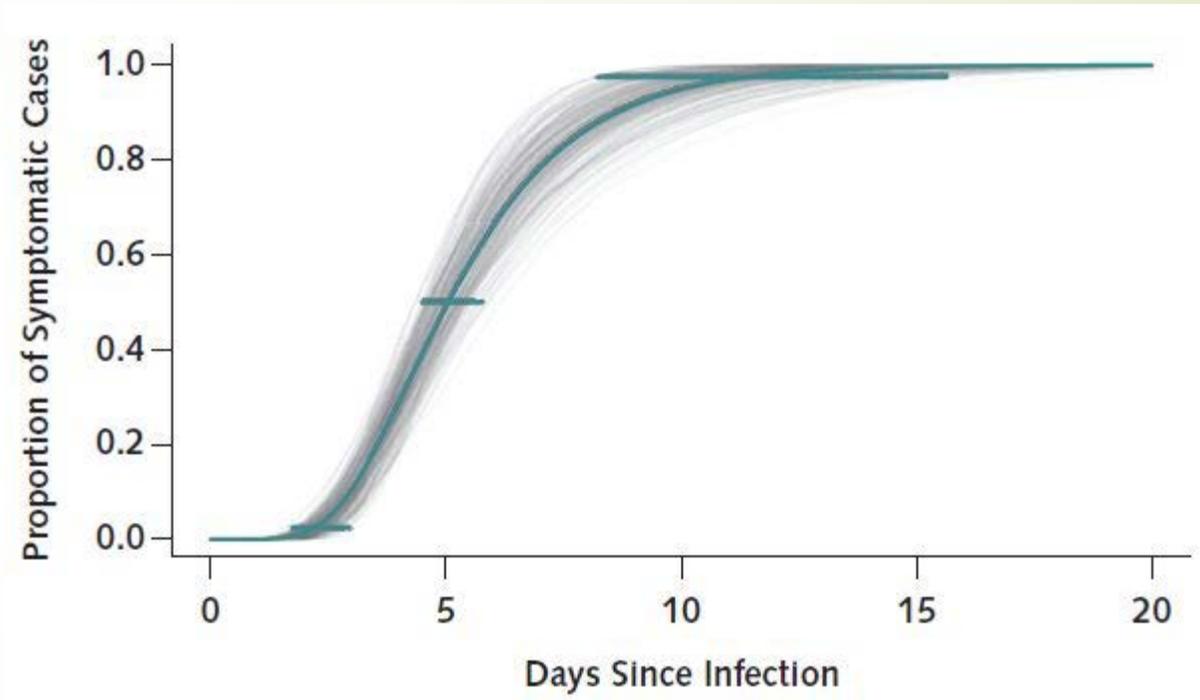


OMS, 21/03/2020

Durée d'incubation

La durée d'incubation varie selon les études, mais est globalement de 5-6 jours en moyenne.

- Guan W et al, NEJM, 2020 : 1099 patients, 4 jours (2-7 jours)
- Xu X et al, BMJ, 2020 : 62 patients, 4 jours en moyenne (3-5 jours).
- Backer J et al, Eurosurv, 2020 : 88 patients, 6.4 jours (2,1-11,1 jours).
- Li Q et al, NEJM, 2020 : 425 patients, 5.2 jours
- Tian S et al, J Infect, 2020 : 6,7 jours



Lauer S et al, Ann Intern Med, 2020

Tableau clinique

	No. (%)			P Value ^a
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	
Signs and symptoms				
Fever	136 (98.6)	36 (100)	100 (98.0)	>.99
Fatigue	96 (69.6)	29 (80.6)	67 (65.7)	.10
Dry cough	82 (59.4)	21 (58.3)	61 (59.8)	.88
Anorexia	55 (39.9)	24 (66.7)	31 (30.4)	<.001
Myalgia	48 (34.8)	12 (33.3)	36 (35.3)	.83
Dyspnea	43 (31.2)	23 (63.9)	20 (19.6)	<.001
Expectoration	37 (26.8)	8 (22.2)	29 (28.4)	.35
Pharyngalgia	24 (17.4)	12 (33.3)	12 (11.8)	.003
Diarrhea	14 (10.1)	6 (16.7)	8 (7.8)	.20
Nausea	14 (10.1)	4 (11.1)	10 (9.8)	>.99
Dizziness	13 (9.4)	8 (22.2)	5 (4.9)	.007
Headache	9 (6.5)	3 (8.3)	6 (5.9)	.70
Vomiting	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	.13
Abdominal pain	3 (2.2)	3 (8.3)	0 (0)	.02
Onset of symptom to, median (IQR), d				
Hospital admission	7.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.5-10.0)	6.0 (3.0-7.0)	.009
Dyspnea	5.0 (1.0-10.0)	6.5 (3.0-10.8)	2.5 (0.0-7.3)	.02
ARDS	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.3-11.3)	.97
Heart rate, median (IQR), bpm	88 (78-97)	89 (81-101)	86 (77-96)	.14
Respiratory rate, median (IQR)	20 (19-21)	20 (16-25)	20 (19-21)	.57
Mean arterial pressure, median (IQR), mm Hg	90 (84-97)	91 (78-96)	90 (85-98)	.33

La fièvre (99%), l'asthénie (70%) et la toux sèche (59%) sont les principaux symptômes.

Tableau clinique

	All patients (n=41)	ICU care (n=13)	No ICU care (n=28)	p value
Signs and symptoms				
Fever	40 (98%)	13 (100%)	27 (96%)	0.68
Highest temperature, °C	0.037
<37.3	1 (2%)	0	1 (4%)	..
37.3-38.0	8 (20%)	3 (23%)	5 (18%)	..
38.1-39.0	18 (44%)	7 (54%)	11 (39%)	..
>39.0	14 (34%)	3 (23%)	11 (39%)	..
Cough	31 (76%)	11 (85%)	20 (71%)	0.35
Myalgia or fatigue	18 (44%)	7 (54%)	11 (39%)	0.38
Sputum production	11/39 (28%)	5 (38%)	6/26 (23%)	0.32
Headache	3/38 (8%)	0	3/25 (12%)	0.10
Haemoptysis	2/39 (5%)	1 (8%)	1/26 (4%)	0.46
Diarrhoea	1/38 (3%)	0	1/25 (4%)	0.66
Dyspnoea	22/40 (55%)	12 (92%)	10/27 (37%)	0.0010
Days from illness onset to dyspnoea	8.0 (5.0-13.0)	8.0 (6.0-17.0)	6.5 (2.0-10.0)	0.22
Days from first admission to transfer	5.0 (1.0-8.0)	8.0 (5.0-14.0)	1.0 (1.0-6.5)	0.002
Systolic pressure, mm Hg	125.0 (119.0-135.0)	145.0 (123.0-167.0)	122.0 (118.5-129.5)	0.018
Respiratory rate >24 breaths per min	12 (29%)	8 (62%)	4 (14%)	0.0023

Dans cette étude, la fièvre, la toux et la dyspnée étaient les symptômes les plus fréquents.

La toux était productive chez 28% des cas (11/39).

La dyspnée était le symptôme de gravité (92% versus 37%, p = 0,001).

L'hémoptysie est un symptôme inhabituel.

Huang C et al, Lancet, 2020

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients, According to Disease Severity and the Presence or Absence of the Primary Composite End Point.*

Characteristic	All Patients (N= 1099)	Disease Severity		Presence of Primary Composite End Point†	
		Nonsevere (N= 926)	Severe (N= 173)	Yes (N= 67)	No (N= 1032)
Symptoms — no. (%)					
Conjunctival congestion	9 (0.8)	5 (0.5)	4 (2.3)	0	9 (0.9)
Nasal congestion	53 (4.8)	47 (5.1)	6 (3.5)	2 (3.0)	51 (4.9)
Headache	150 (13.6)	124 (13.4)	26 (15.0)	8 (11.9)	142 (13.8)
Cough	745 (67.8)	623 (67.3)	122 (70.5)	46 (68.7)	699 (67.7)
Sore throat	153 (13.9)	130 (14.0)	23 (13.3)	6 (9.0)	147 (14.2)
Sputum production	370 (33.7)	309 (33.4)	61 (35.3)	20 (29.9)	350 (33.9)
Fatigue	419 (38.1)	350 (37.8)	69 (39.9)	22 (32.8)	397 (38.5)
Hemoptysis	10 (0.9)	6 (0.6)	4 (2.3)	2 (3.0)	8 (0.8)
Shortness of breath	205 (18.7)	140 (15.1)	65 (37.6)	36 (53.7)	169 (16.4)
Nausea or vomiting	55 (5.0)	43 (4.6)	12 (6.9)	3 (4.5)	52 (5.0)
Diarrhea	42 (3.8)	32 (3.5)	10 (5.8)	4 (6.0)	38 (3.7)
Myalgia or arthralgia	164 (14.9)	134 (14.5)	30 (17.3)	6 (9.0)	158 (15.3)
Chills	126 (11.5)	100 (10.8)	26 (15.0)	8 (11.9)	118 (11.4)

La toux était présente chez environ 70% des patients.

Pareil, l'hémoptysie est un symptôme très inhabituel.

La dyspnée est un des symptômes clés de l'atteinte respiratoire sévère.

Clinique

- Méta-analyse, 10 études incluses, 50466 patients

Symptôme	Fièvre	89,1%
	Toux	72,2%
	Asthénie	42,5%
Gravité	SDRA	14,8%
	Infection sévère	18,1%
	Mortalité	4,3%

Coronavirus et BPCO

Peu de patients BPCO parmi les cas

- ▶ Guan W et al, NEJM, 2020 : 1,1% (12/1099 cas)
- ▶ Wang D et al, JAMA, 2020 : 2,9% (4/138 cas)
- ▶ Xu X et al, Eur J Nucl Med Mol Imag, 2020 : 1% (1/90 cas)
- ▶ Huang C et al, Lancet, 2020 : 2% (1/41 cas)
- ▶ Xu X-W et al, BMJ, 2020 : 2% (1/41 cas)
- ▶ Song F et al, Radiology, 2020 : 2% (1/51 cas)

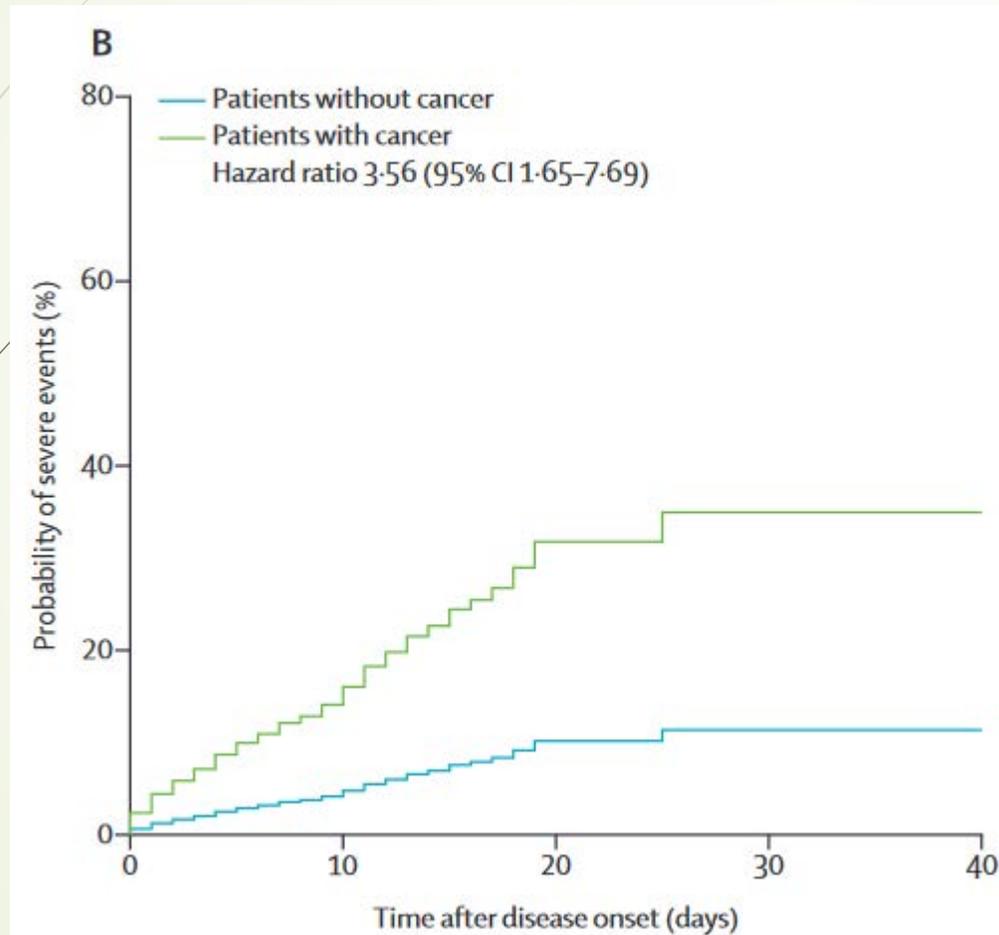
Prévalence estimée de la BPCO en Chine en 2018 : 13,6% (Fang L et al, Lancet Respir Med, 2018)



Coronavirus et cancer

- ▶ Guan W et al, NEJM, 2020 : 0,9% (12/1099 cas)
- ▶ Wang D et al, JAMA, 2020 : 7,2% (10/138)
- ▶ Xu X et al, Eur J Nucl Med Mol Imag, 2020 : 1% (1/90 cas)
- ▶ Huang C et al, Lancet, 2020 : 2% (1/41 cas)

Coronavirus et cancer



- 1590 cas de COVID-19
- 18 cas avaient un antécédent de cancer (1%)
- Cancer du poumon 28% (5/18 cas)
- Plus de complication en cas de cancer (39% versus 8% en l'absence de cancer, $p = 0,0003$).

Une maladie le plus souvent bénigne

- Rapport de la CDC chinoise, jusqu'au 11/02/2020
- 81% des cas confirmés avaient une maladie bénigne (pas de pneumonie, ou pneumonie légère)
- 14% avaient une maladie sévère (dyspnée, FR \geq 30/min, SpO₂ \leq 93%, extension radiologique, P/F < 300)
- 5% avaient une maladie très sévère (insuffisance respiratoire, choc septique, défaillance multiviscérale)
- Mortalité : 2,3%, avec 15% des \geq 80 ans

Box. Key Findings From the Chinese Center for Disease Control and Prevention Report

72 314 Cases (as of February 11, 2020)

- Confirmed cases: 44 672 (62%)
- Suspected cases: 16 186 (22%)
- Diagnosed cases: 10 567 (15%)
- Asymptomatic cases: 889 (1%)

Age distribution (N = 44 672)

- \geq 80 years: 3% (1408 cases)
- 30-79 years: 87% (38 680 cases)
- 20-29 years: 8% (3619 cases)
- 10-19 years: 1% (549 cases)
- <10 years: 1% (416 cases)

Spectrum of disease (N = 44 415)

- Mild: 81% (36 160 cases)
- Severe: 14% (6168 cases)
- Critical: 5% (2087 cases)



Coronavirus et admission en ICU

- ▶ Guan W et al, NEJM, 2020 : 15,7% (173/1099 cas)
- ▶ Wang D et al, JAMA, 2020 : 26% (36/138 cas)
- ▶ Xu X et al, Eur J Nucl Med Mol Imag, 2020 : 1% (1/90 cas)
- ▶ Huang C et al, Lancet, 2020 : 31,7% (13/41 cas)
- ▶ Xu X-W et al, BMJ, 2020 : 1,6% (1/62 cas)

Quels patients évoluent défavorablement?

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Infected With 2019-nCoV

	No. (%)			P Value ^a
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	
Age, median (IQR), y	56 (42-68)	66 (57-78)	51 (37-62)	<.001
Sex				
Female	63 (45.7)	14 (38.9)	51 (37-62)	.34
Male	75 (54.3)	22 (61.1)	53 (52.0)	
Huanan Seafood Wholesale Market exposure	12 (8.7)	5 (13.9)	7 (6.9)	.30
Infected				
Hospitalized patients	17 (12.3)	9 (25.0)	8 (7.8)	.02
Medical staff	40 (29)	1 (2.8)	39 (38.2)	<.001
Comorbidities	64 (46.4)	26 (72.2)	38 (37.3)	<.001
Hypertension	43 (31.2)	21 (58.3)	22 (21.6)	<.001
Cardiovascular disease	20 (14.5)	9 (25.0)	11 (10.8)	.04
Diabetes	14 (10.1)	8 (22.2)	6 (5.9)	.009
Malignancy	10 (7.2)	4 (11.1)	6 (5.9)	.29
Cerebrovascular disease	7 (5.1)	6 (16.7)	1 (1.0)	.001
COPD	4 (2.9)	3 (8.3)	1 (1.0)	.054
Chronic kidney disease	4 (2.9)	2 (5.6)	2 (2.0)	.28
Chronic liver disease	4 (2.9)	0	4 (3.9)	.57
HIV infection	2 (1.4)	0	2 (2.0)	>.99

Les patients graves, nécessitant une prise en charge en soins intensifs, étaient **plus âgés** (66 ans versus 51 ans, $p < 0,001$), avaient **plus de comorbidités** (72,2% versus 37,3%, $p < 0,001$).

La **dyspnée** était le symptôme de gravité.

La présence de comorbidités n'est pas retrouvé dans l'étude de Huang C et al, Lancet, 2020, mais avec moins de patients.

L'âge était retrouvé dans la plus grosse étude rétrospective, celle de Guan W et al, NEJM, 2020.

Quels patients évoluent défavorablement?

	No. (%)			P Value ^a
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	
Signs and symptoms				
Fever	136 (98.6)	36 (100)	100 (98.0)	>.99
Fatigue	96 (69.6)	29 (80.6)	67 (65.7)	.10
Dry cough	82 (59.4)	21 (58.3)	61 (59.8)	.88
Anorexia	55 (39.9)	24 (66.7)	31 (30.4)	<.001
Myalgia	48 (34.8)	12 (33.3)	36 (35.3)	.83
Dyspnea	43 (31.2)	23 (63.9)	20 (19.6)	<.001
Expectoration	37 (26.8)	8 (22.2)	29 (28.4)	.35
Pharyngalgia	24 (17.4)	12 (33.3)	12 (11.8)	.003
Diarrhea	14 (10.1)	6 (16.7)	8 (7.8)	.20
Nausea	14 (10.1)	4 (11.1)	10 (9.8)	>.99
Dizziness	13 (9.4)	8 (22.2)	5 (4.9)	.007
Headache	9 (6.5)	3 (8.3)	6 (5.9)	.70
Vomiting	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	.13
Abdominal pain	3 (2.2)	3 (8.3)	0 (0)	.02

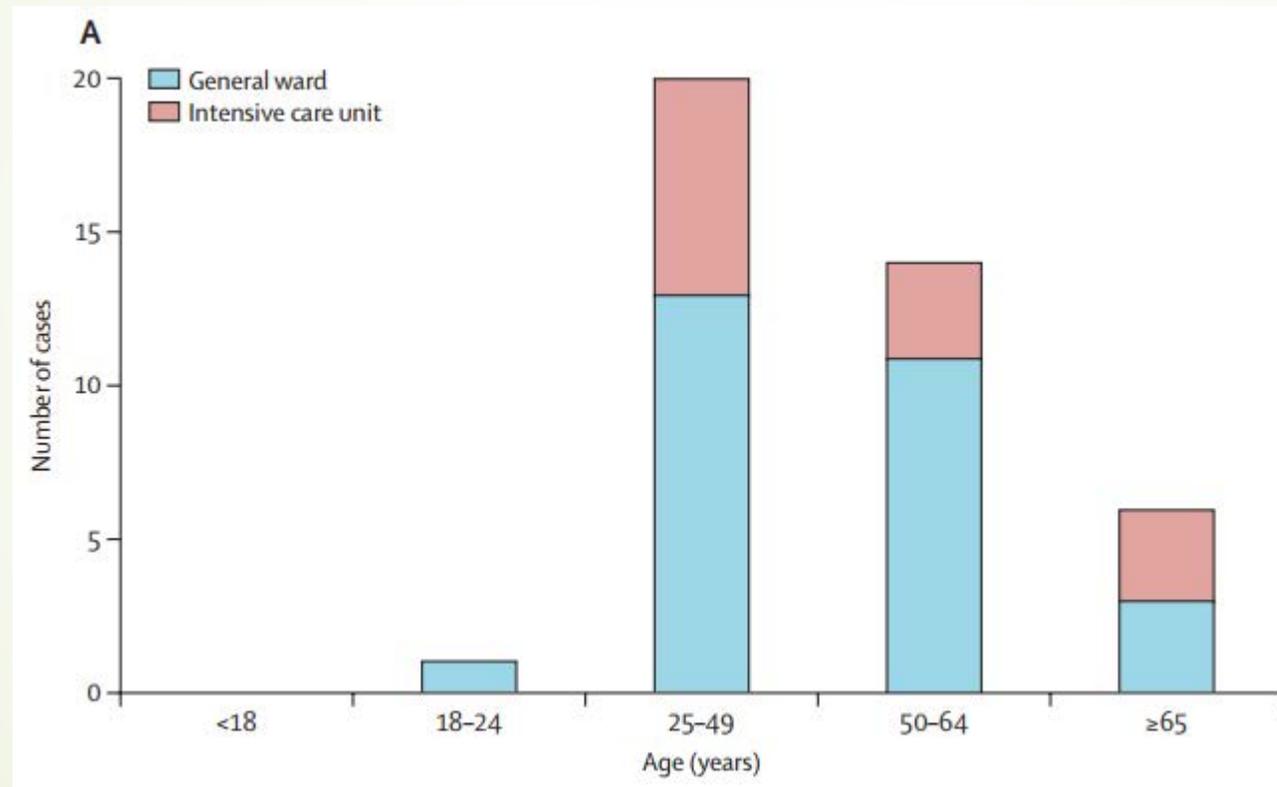
Les patients graves, nécessitant une prise en charge en soins intensifs, étaient **plus âgés** (66 ans versus 51 ans, $p < 0,001$), avaient **plus de comorbidités** (72,2% versus 37,3%, $p < 0,001$).

La **dyspnée** était le symptôme de gravité.

L'âge était retrouvé dans la plus grosse étude rétrospective, celle de Guan W et al, NEJM, 2020.

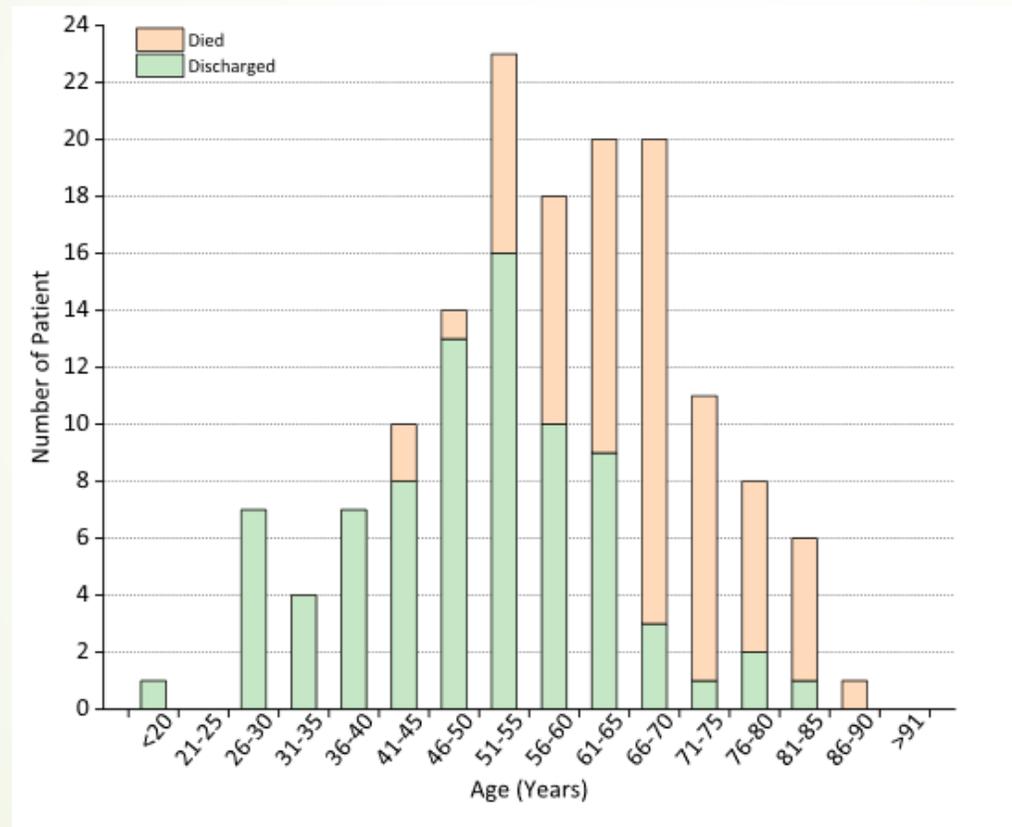
La présence de comorbidités n'est pas retrouvée dans l'étude de Huang C et al, Lancet, 2020, mais avec moins de patients.

Quels patients évoluent défavorablement?



Cet histogramme montre l'impact de l'âge sur le risque de gravité de l'infection par le coronavirus.

Quels patients évoluent défavorablement?



Cet histogramme montre l'impact de l'âge sur le risque de mortalité.

Quels patients évoluent défavorablement?

	All patients (n=41)	ICU care (n=13)	No ICU care (n=28)	p value
White blood cell count, $\times 10^9/L$	6.2 (4.1-10.5)	11.3 (5.8-12.1)	5.7 (3.1-7.6)	0.011
<4	10/40 (25%)	1/13 (8%)	9/27 (33%)	0.041
4-10	18/40 (45%)	5/13 (38%)	13/27 (48%)	..
>10	12/40 (30%)	7/13 (54%)	5/27 (19%)	..
Neutrophil count, $\times 10^9/L$	5.0 (3.3-8.9)	10.6 (5.0-11.8)	4.4 (2.0-6.1)	0.00069
Lymphocyte count, $\times 10^9/L$	0.8 (0.6-1.1)	0.4 (0.2-0.8)	1.0 (0.7-1.1)	0.0041
<1.0	26/41 (63%)	11/13 (85%)	15/28 (54%)	0.045
≥ 1.0	15/41 (37%)	2/13 (15%)	13/28 (46%)	..
Haemoglobin, g/L	126.0 (118.0-140.0)	122.0 (111.0-128.0)	130.5 (120.0-140.0)	0.20
Platelet count, $\times 10^9/L$	164.5 (131.5-263.0)	196.0 (165.0-263.0)	149.0 (131.0-263.0)	0.45
<100	2/40 (5%)	1/13 (8%)	1/27 (4%)	0.45
≥ 100	38/40 (95%)	12/13 (92%)	26/27 (96%)	..
Prothrombin time, s	11.1 (10.1-12.4)	12.2 (11.2-13.4)	10.7 (9.8-12.1)	0.012
Activated partial thromboplastin time, s	27.0 (24.2-34.1)	26.2 (22.5-33.9)	27.7 (24.8-34.1)	0.57
D-dimer, mg/L	0.5 (0.3-1.3)	2.4 (0.6-14.4)	0.5 (0.3-0.8)	0.0042
Albumin, g/L	31.4 (28.9-36.0)	27.9 (26.3-30.9)	34.7 (30.2-36.5)	0.0066
Alanine aminotransferase, U/L	32.0 (21.0-50.0)	49.0 (29.0-115.0)	27.0 (19.5-40.0)	0.038
Aspartate aminotransferase, U/L	34.0 (26.0-48.0)	44.0 (30.0-70.0)	34.0 (24.0-40.5)	0.10
≤ 40	26/41 (63%)	5/13 (38%)	21/28 (75%)	0.025
>40	15/41 (37%)	8/13 (62%)	7/28 (25%)	..

Les formes graves ont des marqueurs de CIVD, comme le montre des D-dimères élevés (2400 versus 500 $\mu g/L$, $p = 0,0042$), un TP plus bas.

On retrouve le même constat dans l'étude de Tang N et al, J Thromb Haemo, 2020.

Quels patients évoluent défavorablement : rôle de la lymphopénie

	All patients (n=41)	ICU care (n=13)	No ICU care (n=28)	p value
White blood cell count, $\times 10^9/L$	6.2 (4.1-10.5)	11.3 (5.8-12.1)	5.7 (3.1-7.6)	0.011
<4	10/40 (25%)	1/13 (8%)	9/27 (33%)	0.041
4-10	18/40 (45%)	5/13 (38%)	13/27 (48%)	..
>10	12/40 (30%)	7/13 (54%)	5/27 (19%)	..
Neutrophil count, $\times 10^9/L$	5.0 (3.3-8.9)	10.6 (5.0-11.8)	4.4 (2.0-6.1)	0.00069
Lymphocyte count, $\times 10^9/L$	0.8 (0.6-1.1)	0.4 (0.2-0.8)	1.0 (0.7-1.1)	0.0041
<1.0	26/41 (63%)	11/13 (85%)	15/28 (54%)	0.045
≥ 1.0	15/41 (37%)	2/13 (15%)	13/28 (46%)	..
Haemoglobin, g/L	126.0 (118.0-140.0)	122.0 (111.0-128.0)	130.5 (120.0-140.0)	0.20
Platelet count, $\times 10^9/L$	164.5 (131.5-263.0)	196.0 (165.0-263.0)	149.0 (131.0-263.0)	0.45
<100	2/40 (5%)	1/13 (8%)	1/27 (4%)	0.45
≥ 100	38/40 (95%)	12/13 (92%)	26/27 (96%)	..
Prothrombin time, s	11.1 (10.1-12.4)	12.2 (11.2-13.4)	10.7 (9.8-12.1)	0.012
Activated partial thromboplastin time, s	27.0 (24.2-34.1)	26.2 (22.5-33.9)	27.7 (24.8-34.1)	0.57
D-dimer, mg/L	0.5 (0.3-1.3)	2.4 (0.6-14.4)	0.5 (0.3-0.8)	0.0042
Albumin, g/L	31.4 (28.9-36.0)	27.9 (26.3-30.9)	34.7 (30.2-36.5)	0.0066
Alanine aminotransferase, U/L	32.0 (21.0-50.0)	49.0 (29.0-115.0)	27.0 (19.5-40.0)	0.038
Aspartate aminotransferase, U/L	34.0 (26.0-48.0)	44.0 (30.0-70.0)	34.0 (24.0-40.5)	0.10
≤ 40	26/41 (63%)	5/13 (38%)	21/28 (75%)	0.025
>40	15/41 (37%)	8/13 (62%)	7/28 (25%)	..

Table 4: Logistic analysis results of risk factors for disease progression (*n* = 78).

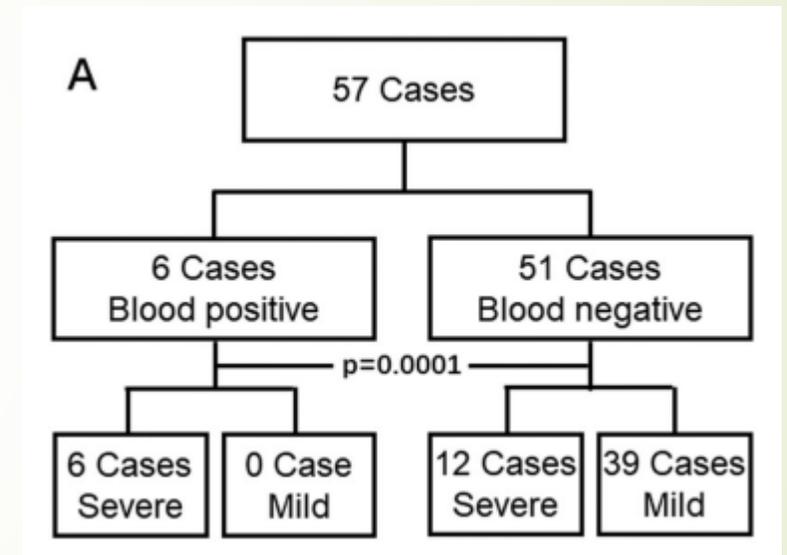
Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
Age (≥ 60 years vs. < 60 years)	10.575	2.095–53.386	0.004	8.546	1.628–44.864	0.011
Sex (male vs. female)	1.914	0.512–7.156	0.335			
History of smoking (yes vs. no)	12.187	1.762–84.306	0.011	14.285	1.577–25.000	0.018
Hypertension (yes vs. no)	2.259	0.394–12.958	0.360			
Diabetes (yes vs. no)	4.741	0.695–32.350	0.112			
Maximum body temperature at admission ($\geq 37.3^\circ\text{C}$ vs. $< 37.3^\circ\text{C}$)	9.709	1.176–83.330	0.035	8.999	1.036–78.147	0.046
Cough (yes vs. no)	1.063	0.295–3.834	0.925			
Respiratory failure (yes vs. no)	8.021	2.022–31.821	0.003	8.772	1.942–40.000	0.016
Respiratory rate (> 20 breaths/min vs. ≤ 20 breaths/min)	3.952	0.473–33.333	0.204			
Blood oxygen saturation ($\leq 93\%$ vs. $> 93\%$)	2.259	0.394–12.958	0.360			
Heart rate (≥ 100 beats/min vs. < 100 beats/min)	1.536	0.315–7.519	0.596			

Dans cette article étudiant les facteurs de risque de progression chez 78 patients :

l'âge supérieur à 60 ans, la notion de tabagisme, la fièvre et l'insuffisance respiratoire initiale était retrouvés.

Quels patients évoluent défavorablement ? apport de la virémie

- ▶ 57 patients, pneumonie à SARS-COV-2
- ▶ 6 patients PCR sang positive à SARS-COV-2
- ▶ Les 6 patients virémiques avaient une pneumonie sévère à SARS-COV-2





Quels patients évoluent défavorablement ? Apport de la PCT

- Méta-analyse, 4 études
- PCT $\geq 0,5$ ng/mL : OR 4,76 d'avoir une forme sévère d'infection à coronavirus (95% CI 2,74-8,29)
- Probable coinfection bactérienne +++

Quels patients évoluent défavorablement?

- 52 patients COVID-19 en soins intensifs/réanimation, pour hypoxémie sévère
- Age moyen : 59,7 ans
- Symptômes : fièvre (98%), toux (77%), dyspnée (63,5%)
- 61,5% de décès
- 81% des patients intubés décédaient
- Plus de comorbidités chez les décédés (53% versus 20% chez les survivants)
- Peu de maladies respiratoires chroniques parmi les patients (8%, 4/52)

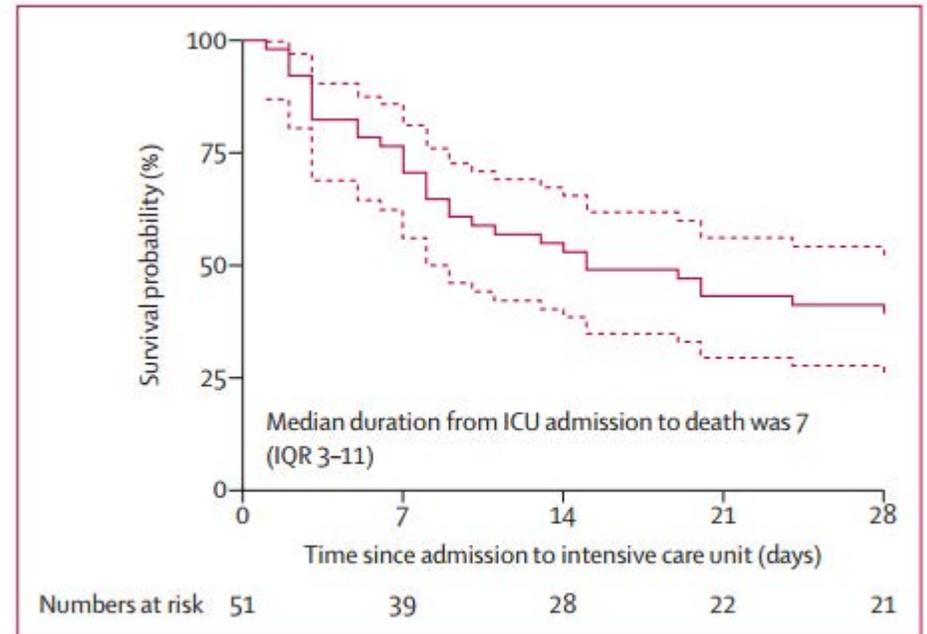


Figure 2: Survival of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia
Dashed lines represent 95% CIs. One patient died within 24 h after admission to the intensive care unit (ICU).

Imagerie

Table 2 Imaging findings of patients with SARS-CoV-2 at presentation

	Patients (<i>n</i> = 90)
Distribution	
Periphery distribution	46 (51%)
Bilateral involvement	53 (59%)
Multifocal involvement	62 (69%)
Unifocal involvement	7 (8%)

Patterns of the lesion

Ground glass opacification	65 (72%)
Consolidation	12 (13%)
Crazy paving pattern	11 (12%)
Cavitation	0 (0%)
Other signs in the lesion	
Interlobular septal thickening	33 (37%)
Linear opacities combined	55 (61%)
Air bronchogram sign	7 (8%)

Dans cette étude sur 90 patients étudiant les anomalies rencontrées au scanner thoracique, les opacités en verre dépoli, les consolidations et l'aspect en mosaïque sont les principales lésions.

Les lésions n'étaient presque jamais unilatérales.

Aucune excavation n'est notée.

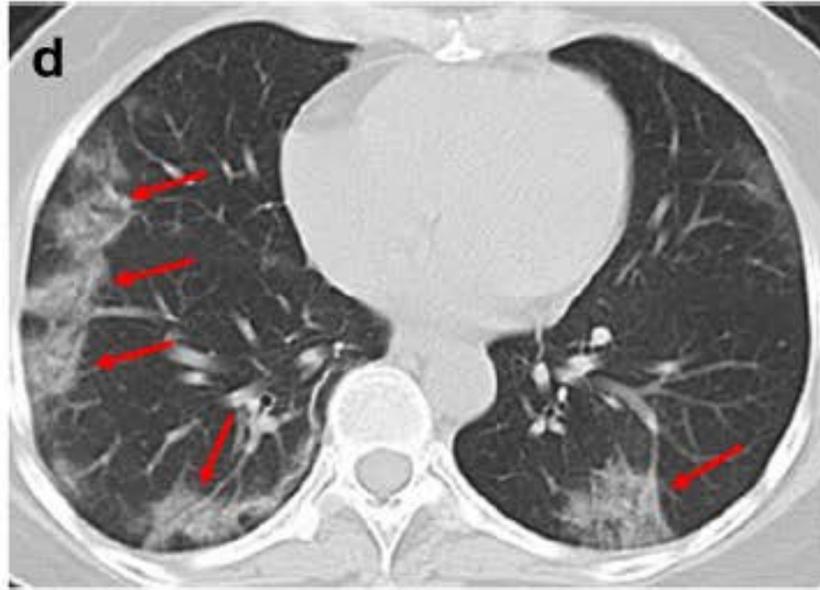
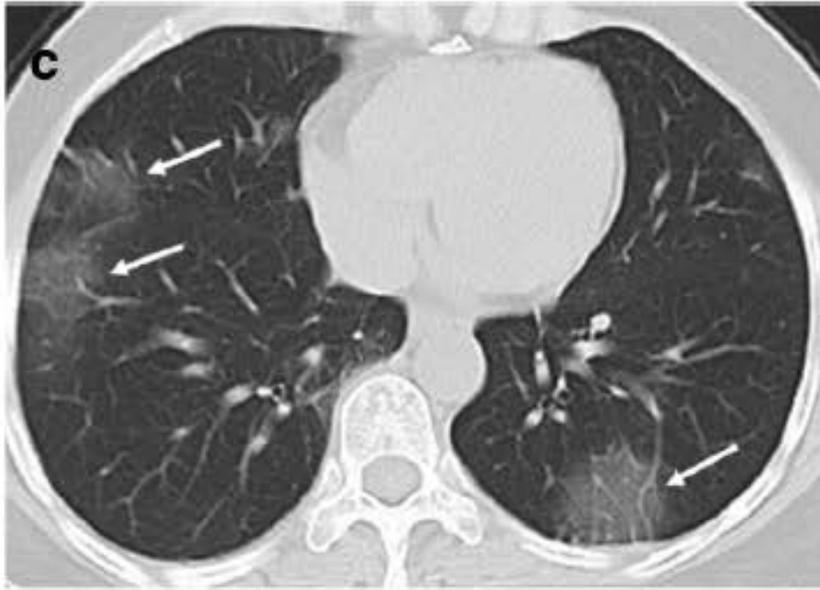
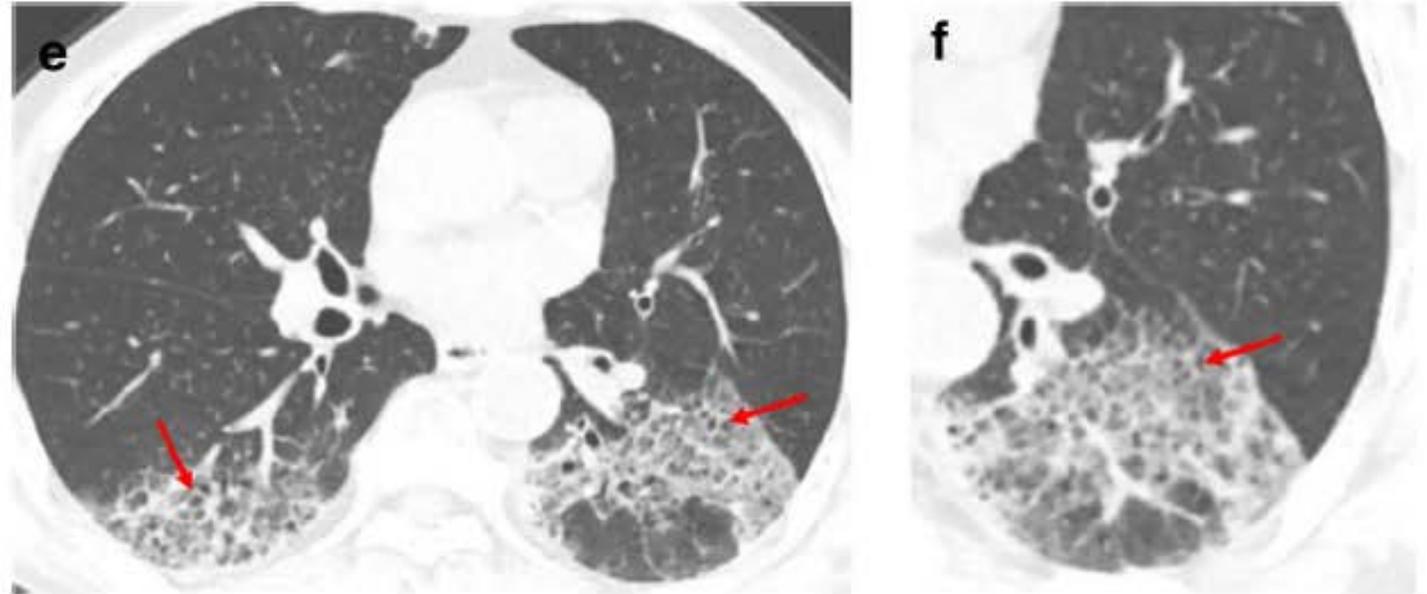


Fig. 2 A 49-year-old woman with history of recent travel to Wuhan, presented with fever and cough for 8 days. **a** Non-contrast enhanced chest CT demonstrated multiple ground glass opacification in the both lower

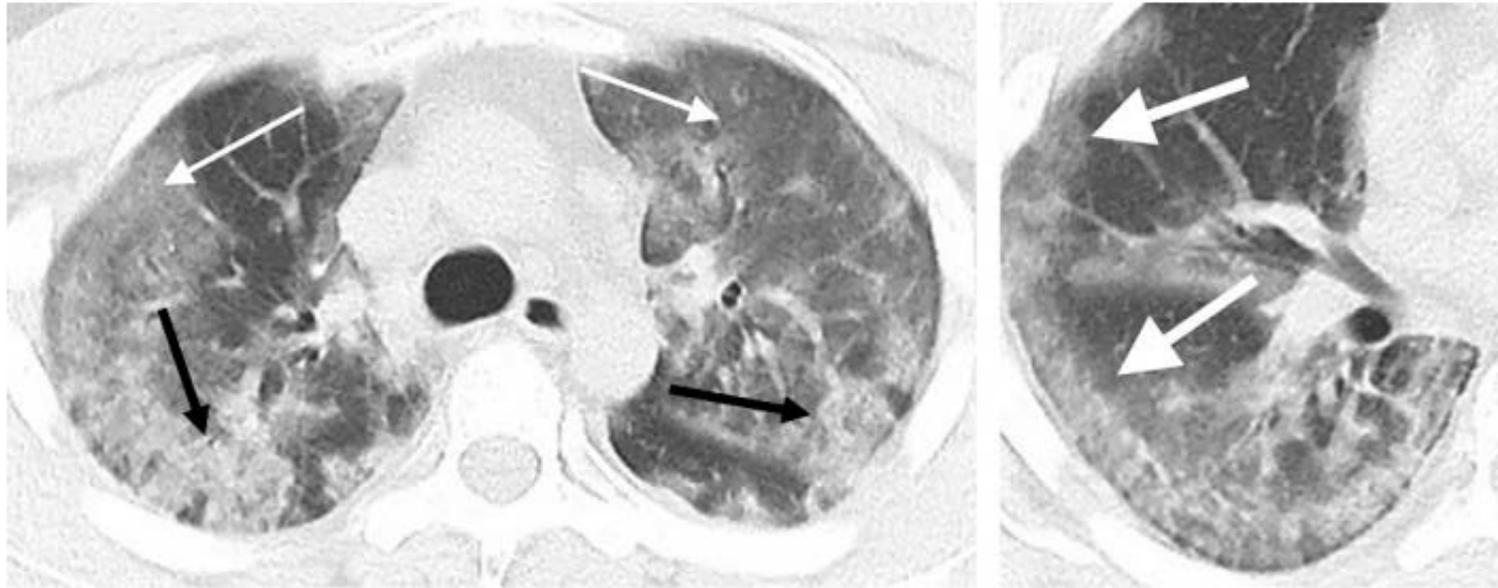
lobes (white arrows). **b** After 4 days, the follow-up CT scan showed enlarged lesions and increased density of the lesions compared with previous images, indicating disease progression (red arrows)

Les opacités en verre dépoli sont les lésions les plus fréquentes dans l'infection à coronavirus.

Fig. 3 A 62-year-old man with a history of exposure to a market in Guangzhou, presented with fever and cough for 11 days. **a, b** Non-contrast enhanced chest CT showed multiple ground glass opacification in the both lower lobes and thickening of the adjacent pleura. The interlobular septal thickening in regions of ground glass opacification, representing crazy paving pattern (red arrows)

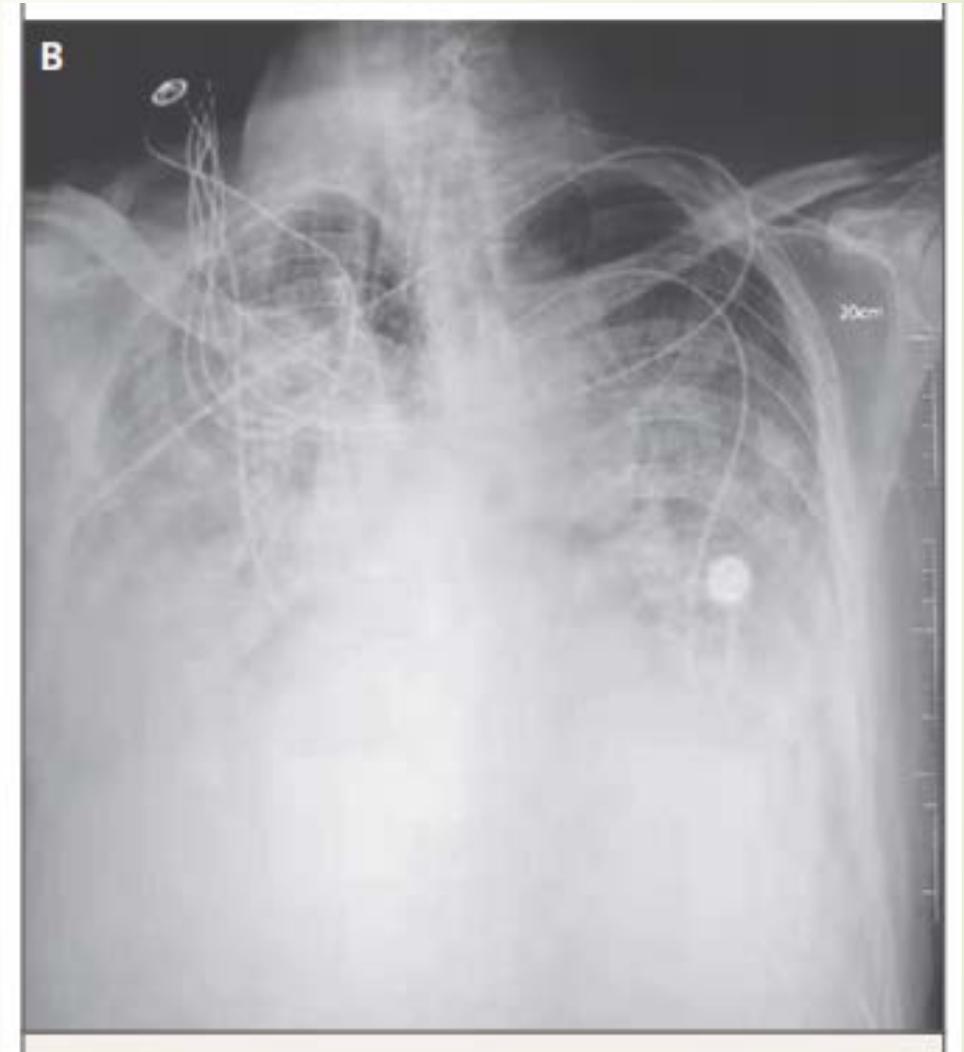


L'aspect en crazy paving est un autre des aspects possibles de l'infection à coronavirus.



a. **Figure 1.** 29-year old male with unknown exposure history, presenting with fever and cough, ultimately requiring intensive care unit admission. **(a)** Axial thin-section non-contrast CT scan shows diffuse bilateral confluent and patchy ground-glass (solid arrows) and consolidative (dashed arrows) pulmonary opacities. **(b)** The disease in the right middle and lower lobes has a striking peripheral distribution (arrow).

Un autre exemple de scanner d'une infection à coronavirus.



Cela peut aller jusqu'au SDRA comme ici

Zhu N et al, NEJM, 2020

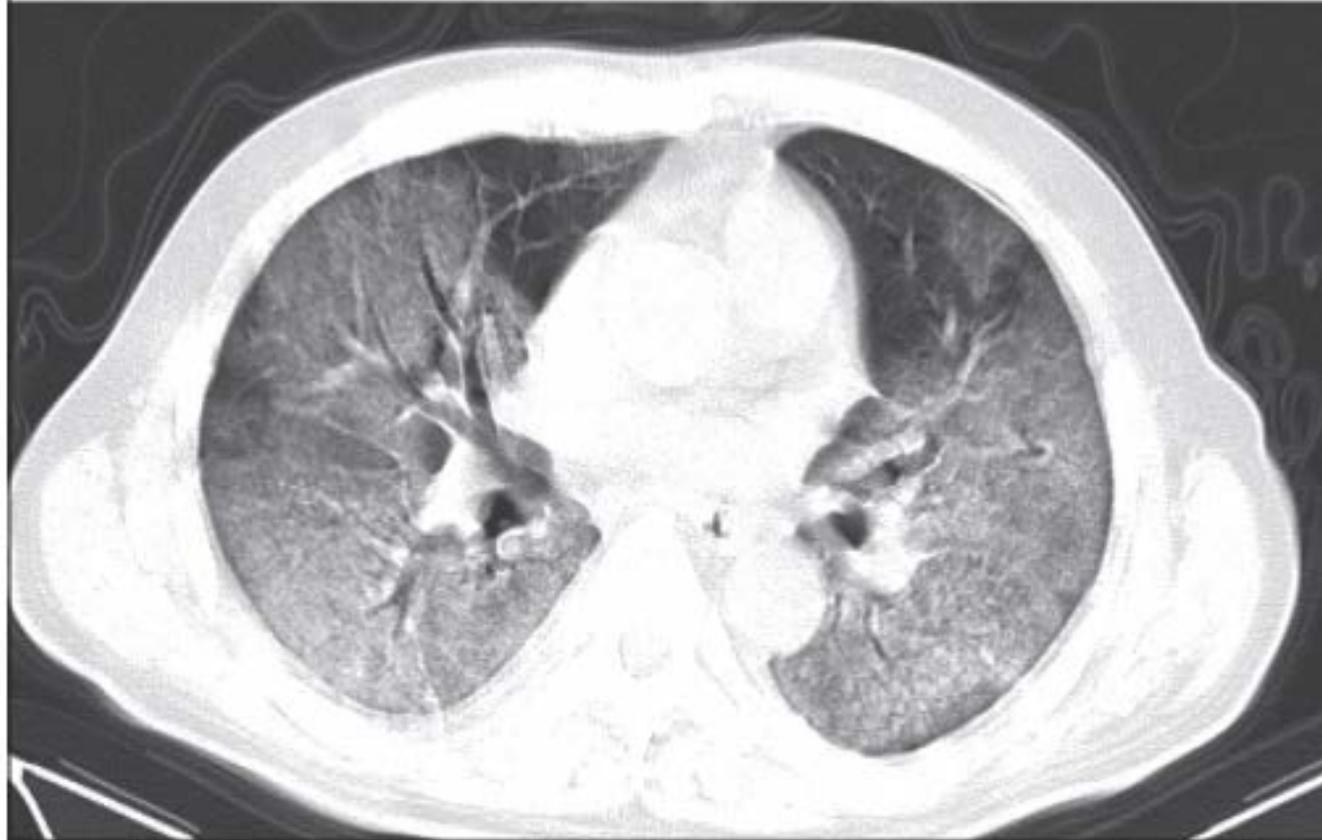


Figure 4: Transverse CT scans from a 60-year-old man (day 8 after symptom onset)
Selected images from CT scans at different levels. Extensive ground-glass opacities can be seen in both lungs, involving almost the entire lower lobes, and most of the upper lobes and right middle lobe, giving a white lung appearance, with air bronchograms. The patient died 4 days after this scan.

► OÙ là...

Shi H et al, Lancet, 2020

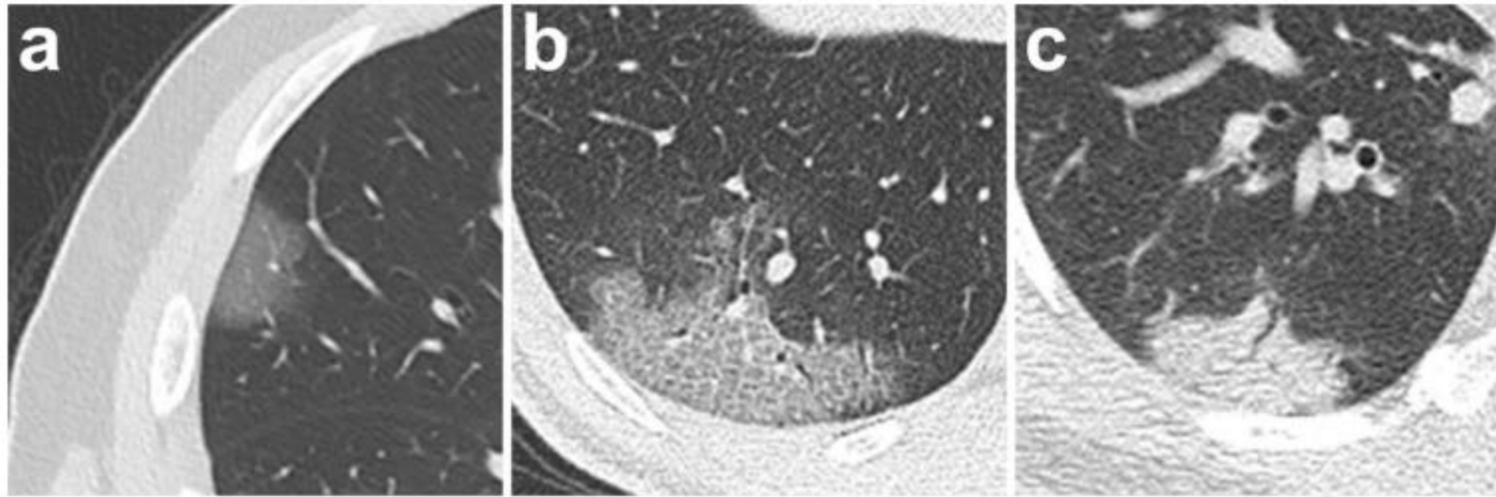
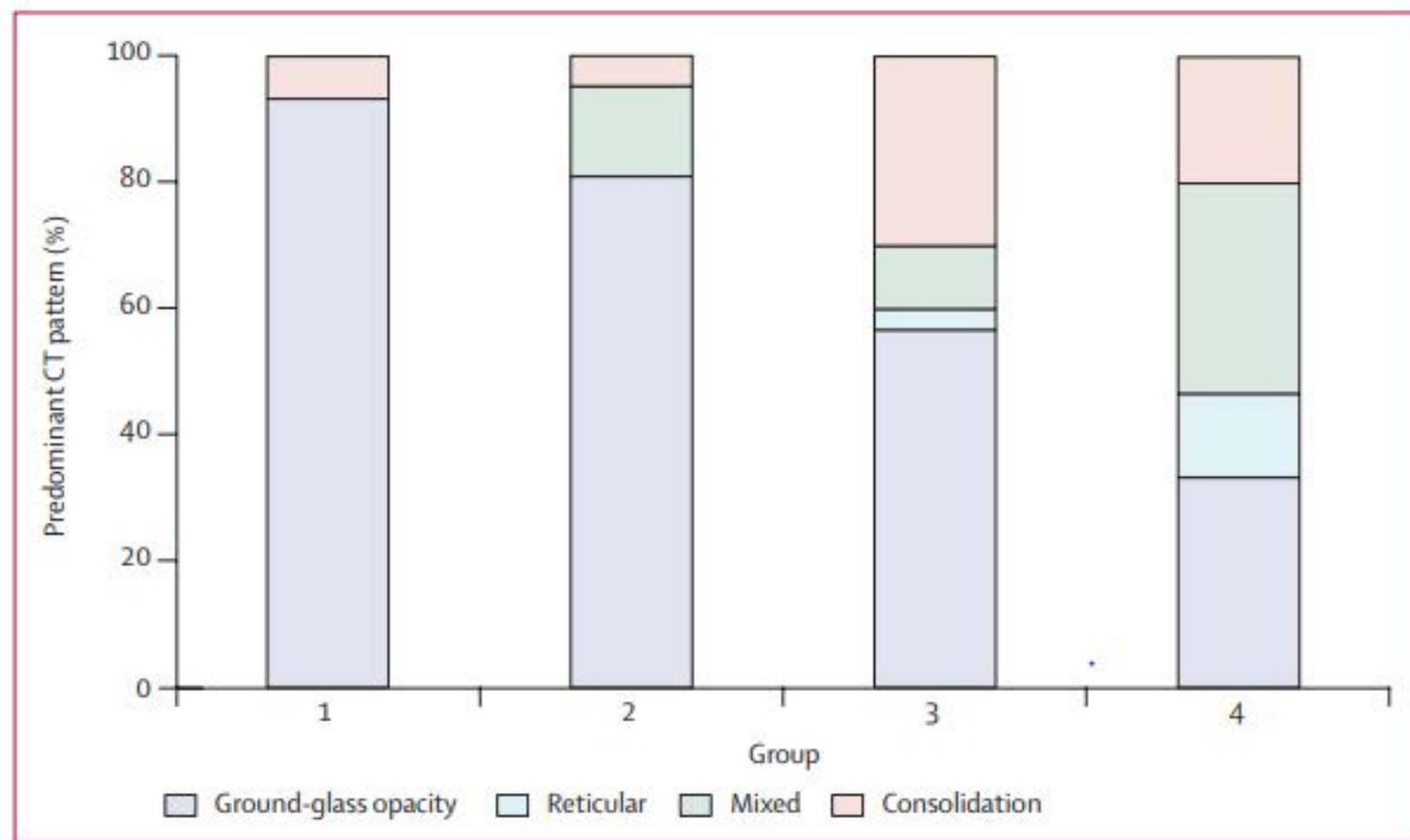


Figure 2. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia on transaxial images. (a) GGO; (b) crazy-paving pattern (GGO with superimposed inter- and intralobular septal thickening); (c) Consolidation. All images have the same window level of -600 and window width of 1600.

L'infection à coronavirus peut donner des lésions au scanner à type de consolidation pulmonaire.

Imagerie



- 81 patients, TDM classées en 4 catégories : 1 = avant les symptômes; 2 = < 1 semaine après début des symptômes; 3 = Entre 1 et 2 semaines; 4 = > 2 à 3 semaines;
- Prédominance des lésions en verre dépoli à la phase initiale
- Puis, apparition de réticulations, de consolidations et baisse du verre dépoli avec le temps

Imagerie : variable selon l'histoire naturelle

Table 4. Proportion of ground glass opacity (GGO) and consolidation lesions for patients with 2019 nCOV, stratified by disease onset to CT interval and by age

Type of lung lesion	Interval from disease onset to CT \leq 4 days (29 patients)	Interval from disease onset to CT $>$ 4 days (22 patients)	p value	Age \leq 50 years	Age $>$ 50 years	p value
				(27 patients)	(24 patients)	
GGO*	483 (79%)	281 (40%)	$<.001$	656 (77%)	258 (55%)	$<.001$
Consolidation**	129 (21%)	431 (61%)	$<.001$	198 (23%)	212 (45%)	$<.001$
Total lesions	612	712		854	470	

Dans cette étude de 51 patients infectés par le coronavirus, La lésion en verre dépoli semble être une lésion précoce. Après 4 jours d'évolution, la consolidation semble être la lésion prédominante au scanner thoracique.

On retrouve le même constat dans l'étude de Pan F et al, Radiology, 2020.

Song F et al, Radiology, 2020

Key Points

1. The positive rates of RT-PCR assay and chest CT imaging in our cohort were 59% (601/1014), and 88% (888/1014) for the diagnosis of suspected patients with COVID-19, respectively.
2. With RT-PCR as a reference, the sensitivity of chest CT imaging for COVID-19 was 97% (580/601). In patients with negative RT-PCR results but positive chest CT scans (n=308 patients), 48% (147/308) of patients were re-considered as highly likely cases, with 33% (103/308) as probable cases by a comprehensive evaluation.
3. With analysis of serial RT-PCR assays and CT scans, 60% to 93% of patients had initial positive chest CT consistent with COVID-19 before the initial positive RT-PCR results. 42% of patients showed improvement of follow-up chest CT scans before the RT-PCR results turning negative.

Dans cette étude étudiant la performance diagnostique du scanner thoracique dans le diagnostic de l'infection à coronavirus, **la Se était de 97%. Par contre, la spécificité est de 25%.**

Diagnostic

- **Confirmé** : RT PCR SARS-COV-2
 - Frottis nasopharyngé
 - Frottis oro-pharyngé
 - Aspiration trachéale
 - Lavage bronchoalvéolaire
- **Probable** : pas de documentation virologique, mais faisceau d'arguments (contact, symptomatologie compatible ± scanner évocateur)





Coronavirus et femme enceinte : peu de données, mais rassurant

Chen H et al, Lancet, 2020:

- ▶ 9 femmes enceintes infectés, toutes ont eu une césarienne
- ▶ Distribution globalement similaire des symptômes
- ▶ Pas d'infection sévère chez les femmes enceintes, pas de mortalité chez le nouveau-né
- ▶ PCR sur différents prélèvements (liquide amniotique, cordon ombilical, lait maternel, frottis de gorge) négatifs



Et chez l'enfant : rassurant

Jiehaeo C et al, Clin Infect Dis, 2020 :

- 10 enfants infectés par le coronavirus, 3-131 mois d'âge
- Délai d'incubation : 6,5 jours (2-10 jours).
- Pas d'oxygénothérapie, pas de mortalité

Wei M et al, JAMA, 2020:

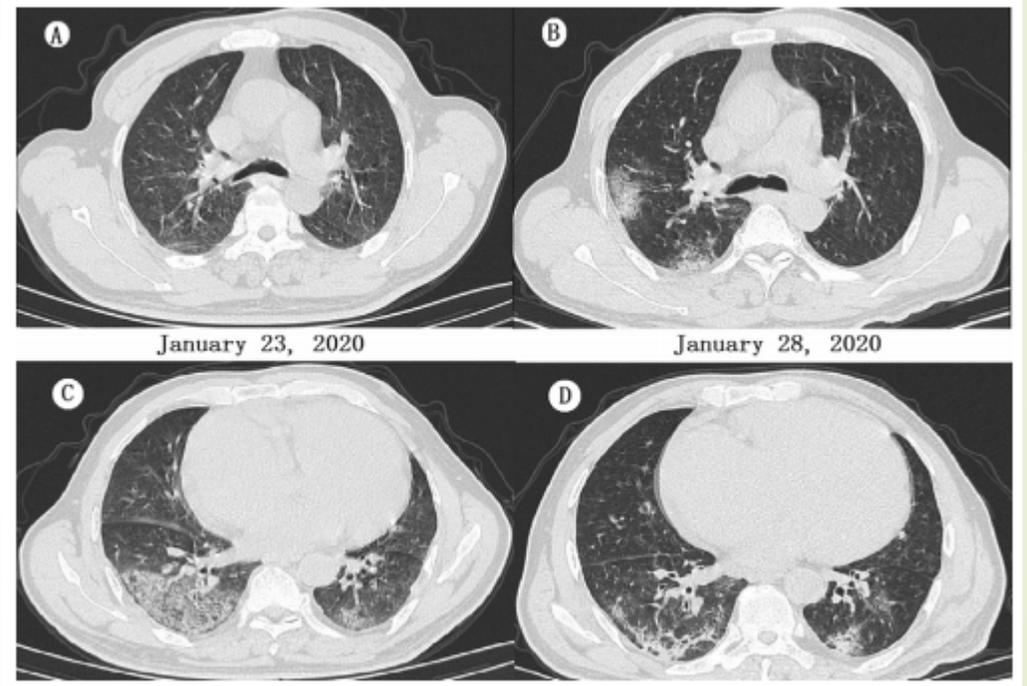
- 9 patients COVID-19, diagnostic par frottis naso-pharyngé (x2 = positif), 1-11 mois d'âge
- 100% contagé familial
- Pas de complication, pas de prise en charge en ICU

Dong Y et al, Pediatrics, 2020 :

- 2143 patients étudiés, dont 731 cas confirmés.
- ≈ 90% des cas avaient une forme non sévère.
- La proportion de cas sévères étaient plus élevées parmi les nourrissons (≈ 10%). Elle diminue avec l'âge.

Des cas atypiques : ne pas toujours croire un frottis négatif

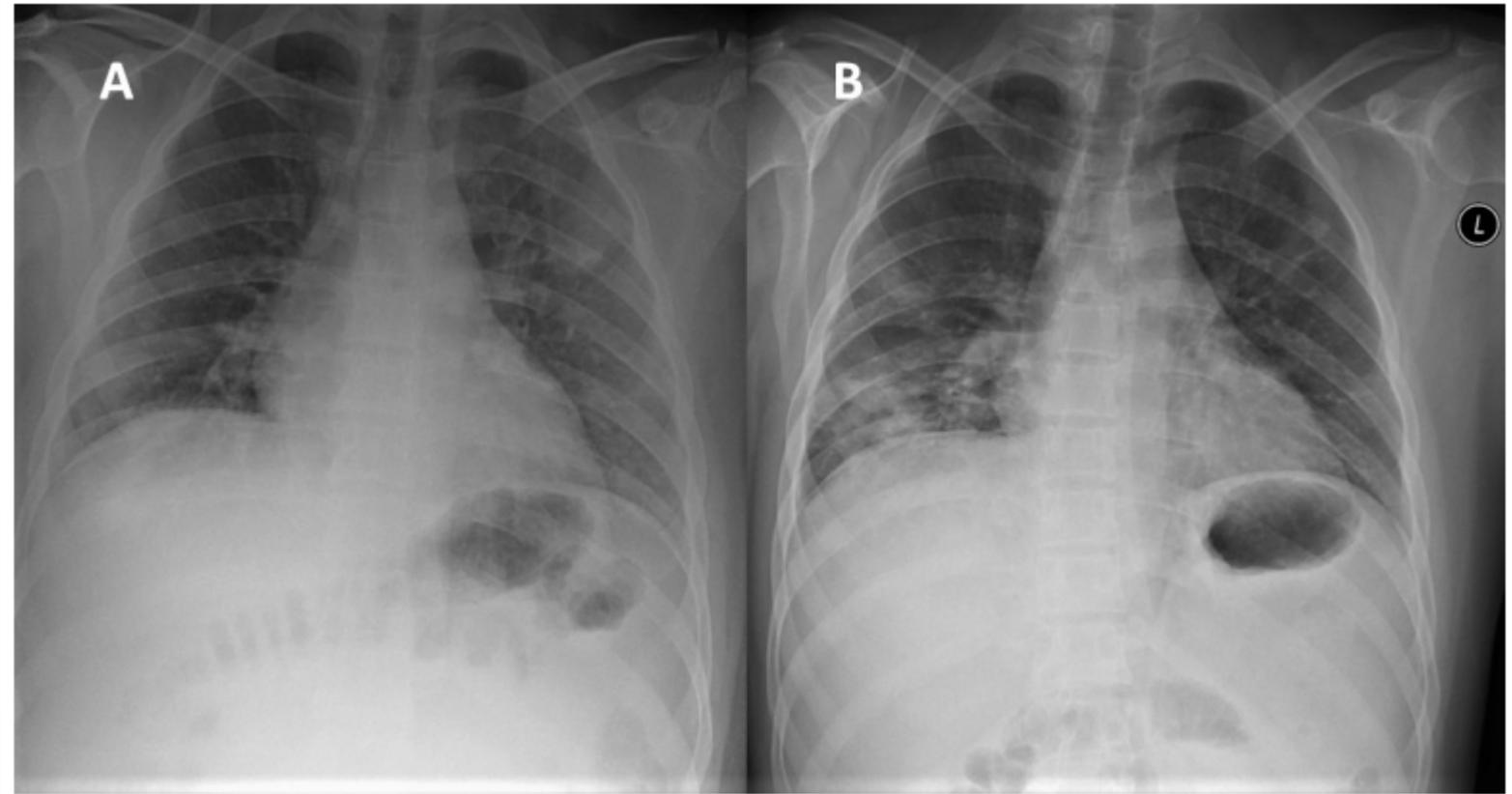
- **Hao W et al, J Infect, 2020** : PCR nasopharyngée négative à 3 reprises, 4^{ème} PCR positive malgré pneumonie évocatrice
- **Hao W et al, Clin Microbiol Infect, 2020** :
 - Seul symptôme initial : asthénie
 - PCR SARS-COV 2 positive sur le 2^{ème} frottis nasopharyngé
- **Wu J et al, Clin Infect Dis, 2020**: 9/80 cas ont eu 2 frottis négatifs, avant le 3^{ème} positif



Hao W et al, Clin Microbiol Infect, 2020

Des cas atypiques

- Patient de 28 ans, sans antécédents
- Fièvre isolée, sans pneumonie à la radiographie
- 2 PCR nasopharyngées négatives
- J7 : apparition d'opacités en mottes bilatérales, prédominant en base droite, concomitante d'une toux sèche
- PCR positive sur LBA
- Amélioration à J10





Et les asymptomatiques?

- ▶ 24 cas asymptomatiques dépistés parmi les proches de cas index
- ▶ 21% (5/24) développeront des symptômes : fièvre, frissons, toux sèche
- ▶ 70,8% (17/24) avaient des anomalies à l'imagerie, dont 50% étaient typiques
- ▶ Evolution favorable pour tous les cas (traitement par interféron ± antibiotiques ± antiviraux ± Ig)
- ▶ Les cas sans anomalies à l'imagerie étaient plus jeunes



Combien de temps mettent les patients à s'améliorer?

- ▶ **Clairance virale:**

- ▶ Wang L et al, Eur Respir J, 2020 : 19,5 jours (17-24 jours)

- ▶ Young B et al, JAMA, 2020 : 12 jours (1-24 jours)

- ▶ Chen J et al, J Infect, 2020 : 11 jours

- ▶ **Guérison** (= absence de symptôme, PCR négative) :

- ▶ Wang L et al, Eur Respir J, 2020 : 10 jours (3-15 jours)



Hygiène

- ▶ Le virus peut rester viable sur une surface inerte de 2h à 9 jours selon le matériau, voir jusqu'à ≥ 28 jours selon la température
- ▶ Il peut être éliminé par l'alcool $\geq 70^\circ$, par l'eau hydrogénée à 0,5%, la povidone iodée (Bétadine®) et l'hypochlorite de sodium (« eau de Javel »)
- ▶ La chlorhexidine n'est pas efficace

Hygiène

Table 1. Sampling Time Points in Relation to Patient Illness and Clinical Cycle Threshold Values

Patient	Days of illness when samples were collected	Presence of symptoms during sampling	Symptoms	Disease severity ^a	Before/after routine cleaning	Cycle threshold value from clinical samples ^b
A	4, 10	Yes, both days	Cough, fever, shortness of breath	Moderate	After	31.31 (day 3); 35.33 (day 9)
B	8, 11	Yes on day 8; asymptomatic on day 11	Cough, fever, sputum production	Moderate	After	32.22 (day 8); not detected (day 11)
C	5	Yes	Cough	Mild	Before	25.69 (day 4)

^a Disease severity was considered moderate if there was lung involvement (opacities on chest radiograph) and severe if patient required supplemental oxygen therapy.

^b Clinical samples were either nasopharyngeal swabs or sputum samples if patient could produce sputum. The most recent result prior to the

environmental sampling was recorded. Cycle threshold refers to the number of cycles required for the fluorescent signal to cross the threshold in reverse transcriptase-polymerase chain reaction; a lower cycle threshold value indicates a higher viral load.

Ong S et al, JAMA, 2020:

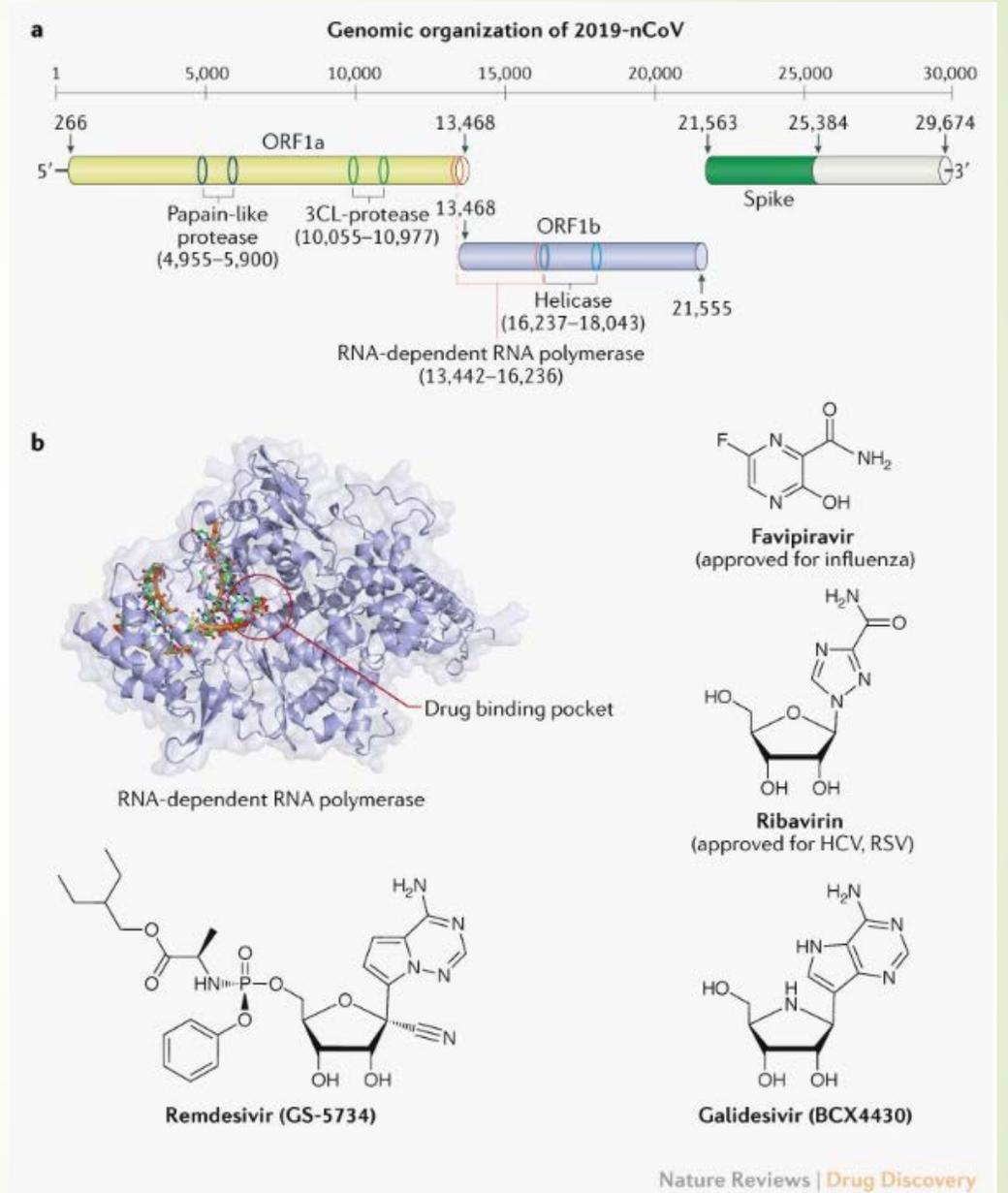
- 3 patients atteints de SARS-CoV, dans des chambres d'isolement
- Recueil d'échantillons sur différentes surfaces avant/après nettoyage dit de routine (chlore), et PCR
- Patient A et B (après nettoyage) : tous les prélèvements négatifs.
- Patient C (avant nettoyage) : 87% des prélèvements négatifs, prélèvements du SAS et du couloir négatifs.

Cependant, la PCR ne détermine pas la viabilité virale.

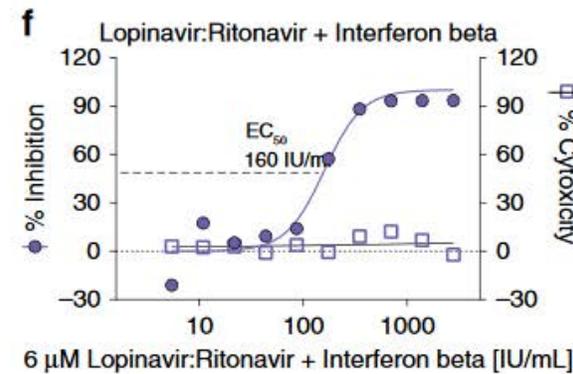
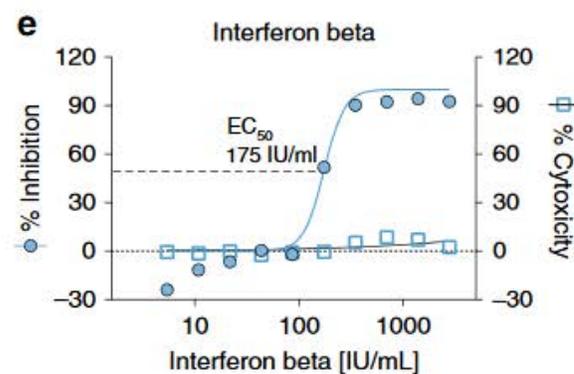
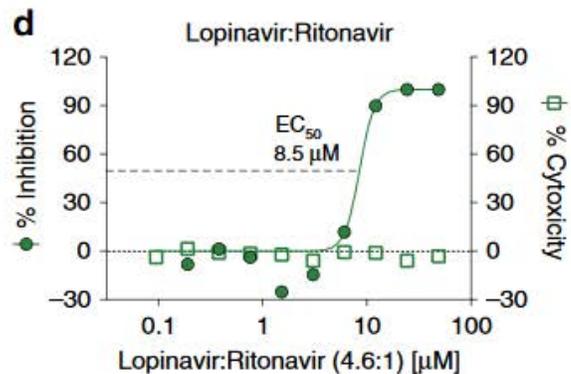
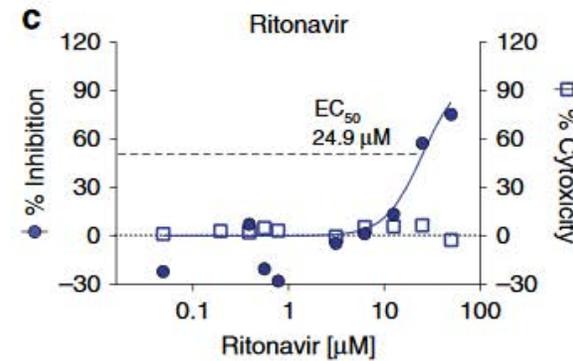
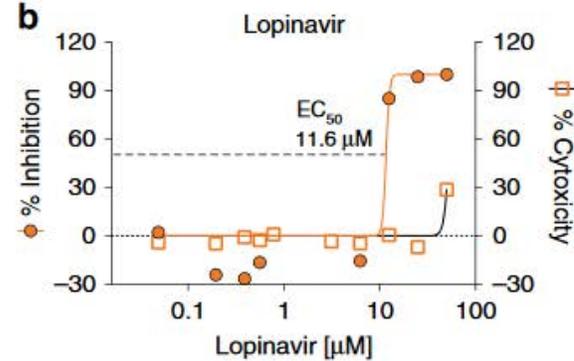
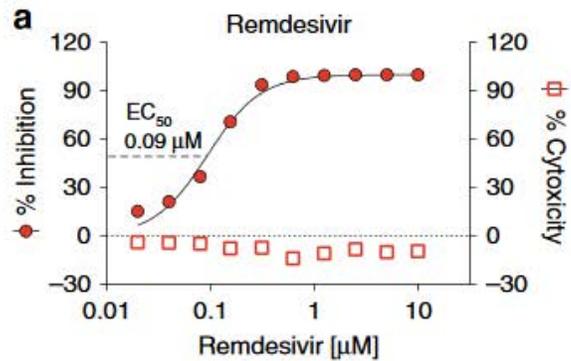
Traitement

- Aucun traitement spécifique du coronavirus n'est prouvé à l'heure actuelle
- Des essais encourageants avec le remdesivir, la chloroquine, le favipravir, le galidesivir, le baricitinib
- Traitement symptomatique +++
- De nombreuses coinfections bactériennes

Li G et De Clercq E, Nat Rev, 2020
Chen C et al, MedRxiv, 2020

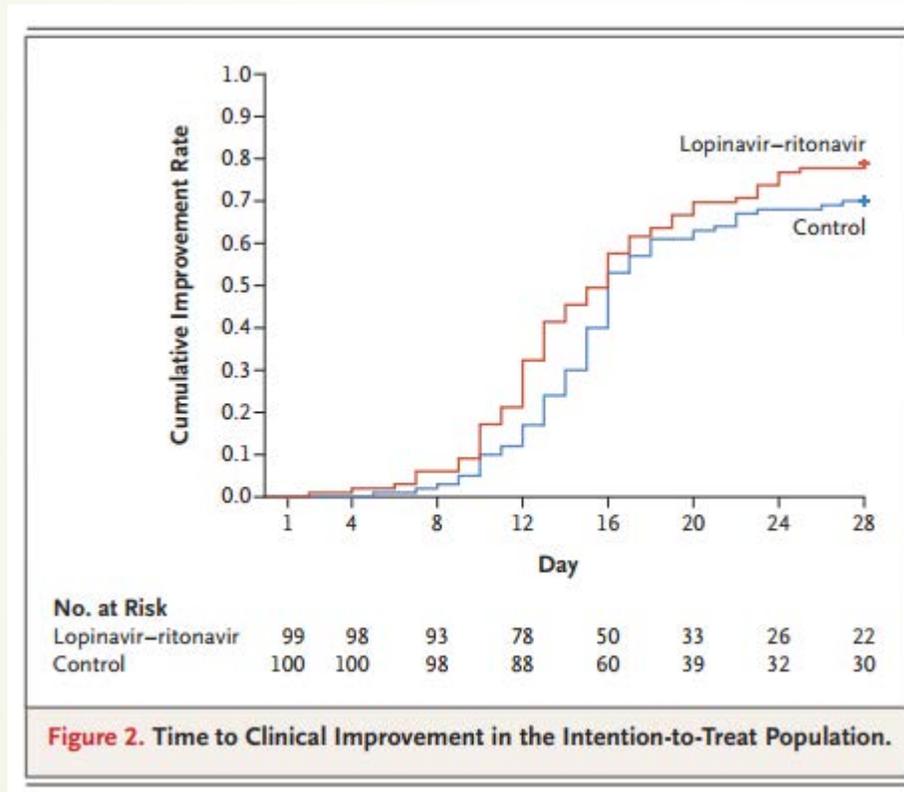


Traitement



- Etude in vitro, MERS-CoV
- Le **remdesivir** et l'association lopinavir-ritonavir ont une bonne activité antivirale

Lopinavir/ritonavir



- Etude contrôlée randomisée, non en aveugle
- 99 dans le bras lopinavir/ritonavir + traitement standard, 100 dans le bras traitement standard
- Patients majoritairement modérés (hospitalisés, ayant une oxygénothérapie)
- Médiane d'amélioration clinique similaire dans les 2 groupes (16 jours)
- Mais...

Lopinavir/ritonavir

Table 3. Outcomes in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir–Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)	Difference†
Time to clinical improvement — median no. of days (IQR)	16.0 (15.0 to 17.0)	16.0 (13.0 to 17.0)	16.0 (15.0 to 18.0)	1.31 (0.95 to 1.80)‡
Day 28 mortality — no. (%)	44 (22.1)	19 (19.2)§	25 (25.0)	-5.8 (-17.3 to 5.7)
Earlier (≤12 days after onset of symptoms)	21 (23.3)	8 (19.0)	13 (27.1)	-8.0 (-25.3 to 9.3)
Later (>12 days after onset of symptoms)	23 (21.1)	11 (19.3)	12 (23.1)	-3.8 (-19.1 to 11.6)
Clinical improvement — no. (%)				
Day 7	8 (4.0)	6 (6.1)	2 (2.0)	4.1 (-1.4 to 9.5)
Day 14	75 (37.7)	45 (45.5)	30 (30.0)	15.5 (2.2 to 28.8)
Day 28	148 (74.4)	78 (78.8)	70 (70.0)	8.8 (-3.3 to 20.9)
ICU length of stay — median no. of days (IQR)	10 (5 to 14)	6 (2 to 11)	11 (7 to 17)	-5 (-9 to 0)
Of survivors	10 (8 to 17)	9 (5 to 44)	11 (9 to 14)	-1 (-16 to 38)
Of nonsurvivors	10 (4 to 14)	6 (2 to 11)	12 (7 to 17)	-6 (-11 to 0)
Duration of invasive mechanical ventilation — median no. of days (IQR)	5 (3 to 9)	4 (3 to 7)	5 (3 to 9)	-1 (-4 to 2)
Oxygen support — days (IQR)	13 (8 to 16)	12 (9 to 16)	13 (6 to 16)	0 (-2 to 2)
Hospital stay — median no. of days (IQR)	15 (12 to 17)	14 (12 to 17)	16 (13 to 18)	1 (0 to 2)

- Mortalité semble moins importante pour le L/r quand pris précocement
- Un plus grand nombre de cas d'évolution favorable à J14

Rien n'est significatif mais tout n'est pas à jeter...

Lopinavir/ritonavir

Beaucoup d'effets indésirables +++ :

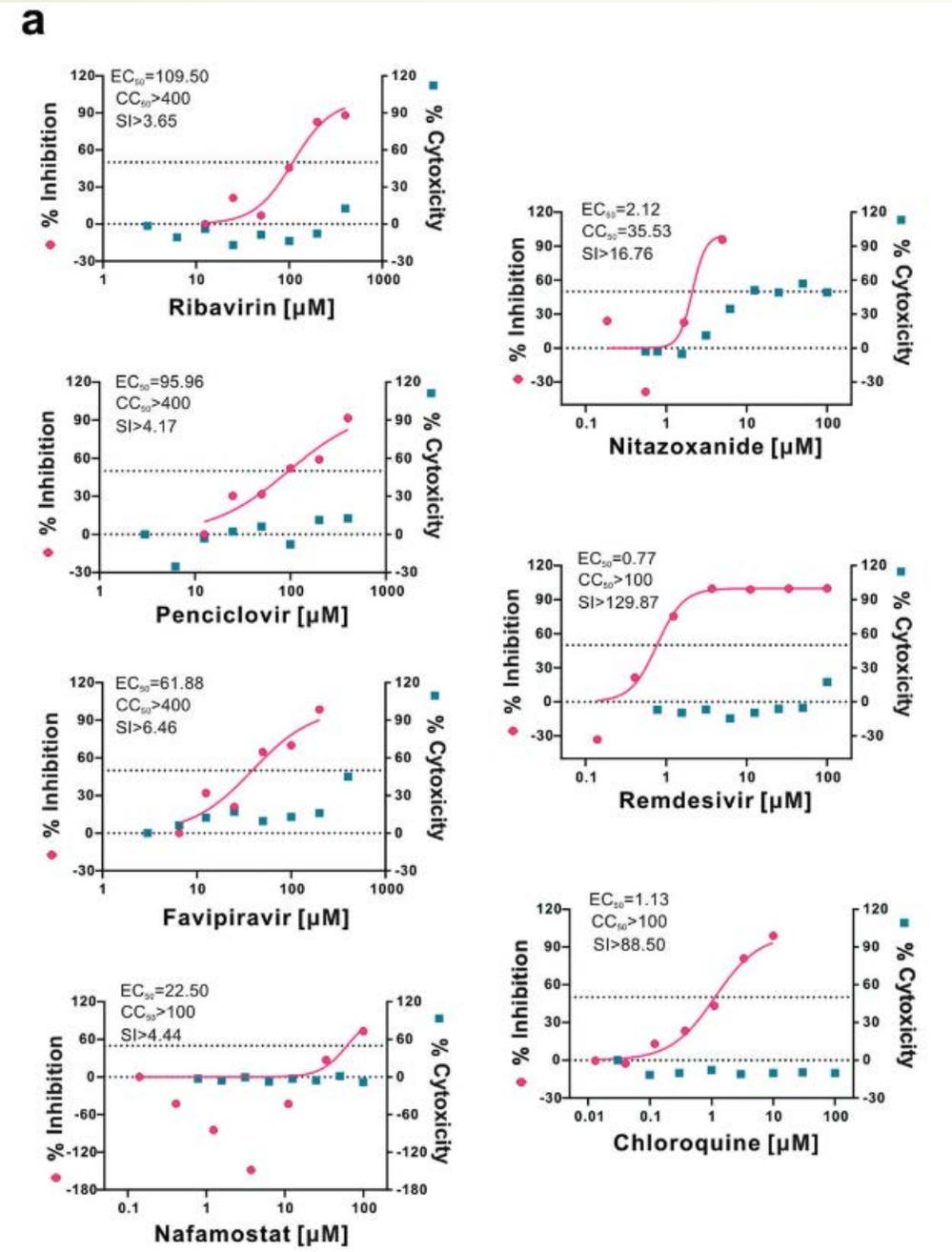
- Digestifs : diarrhée, nausées et vomissements
- **Interactions médicamenteuses (CYP 3A)**
- Hépatite aiguë
- Pancréatite aiguë
- Réactions cutanées

Schéma thérapeutique:
2 cp de 200/50 mg 2/jour
5 à 7 jours

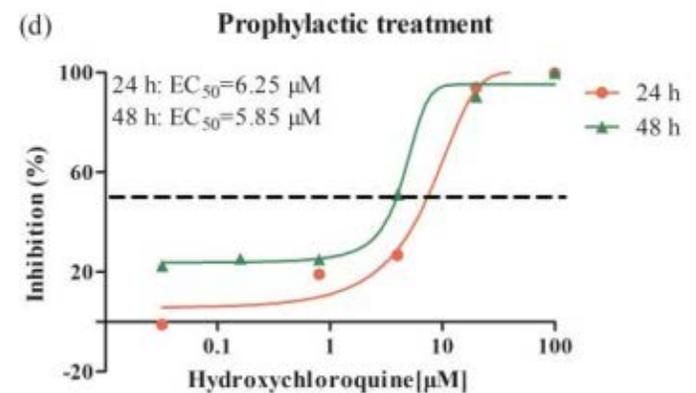
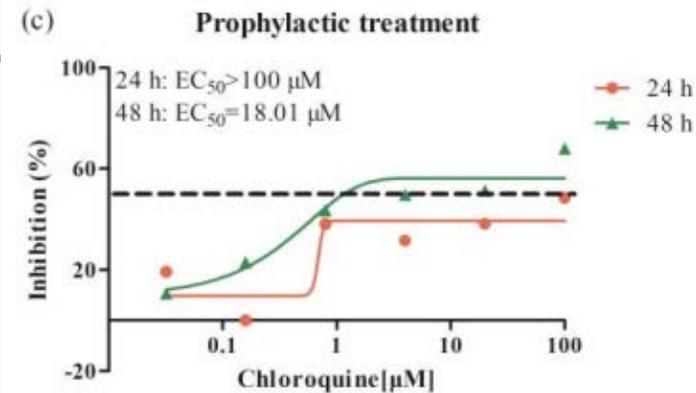
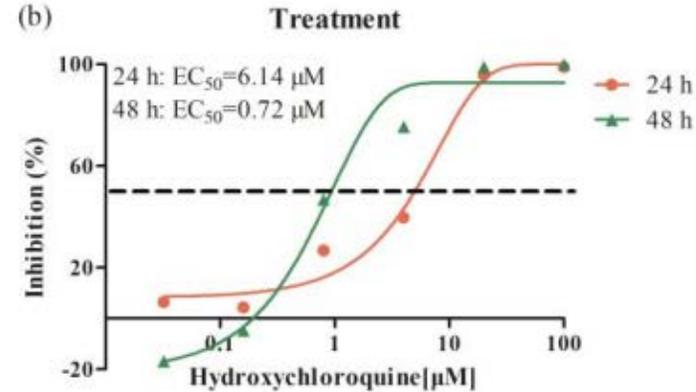
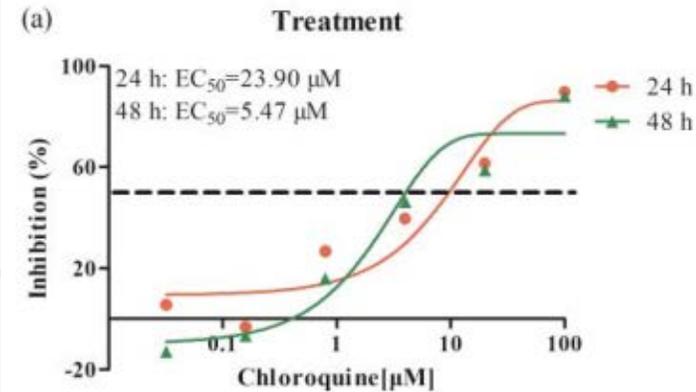
Traitement

- Etude in vitro
- Remdesivir et chloroquine ont la meilleure activité antivirale (EC_{50} 0,77 pour le remdesivir, EC_{50} 1,13 pour la chloroquine)

Wang M et al, Cell Research, 2020



Hydroxychloroquine ou chloroquine?



- Etude in vitro
- HCQ a une meilleure activité in vitro que la CQ, aussi bien en curatif qu'en préventif
- L'effet est concentration-dépendant
- Propose le schéma suivant : 400 mg 2/jour à J1, puis 200 mg/jour J2-J5

Traitement

Arbidol : inhibiteur de fusion viral

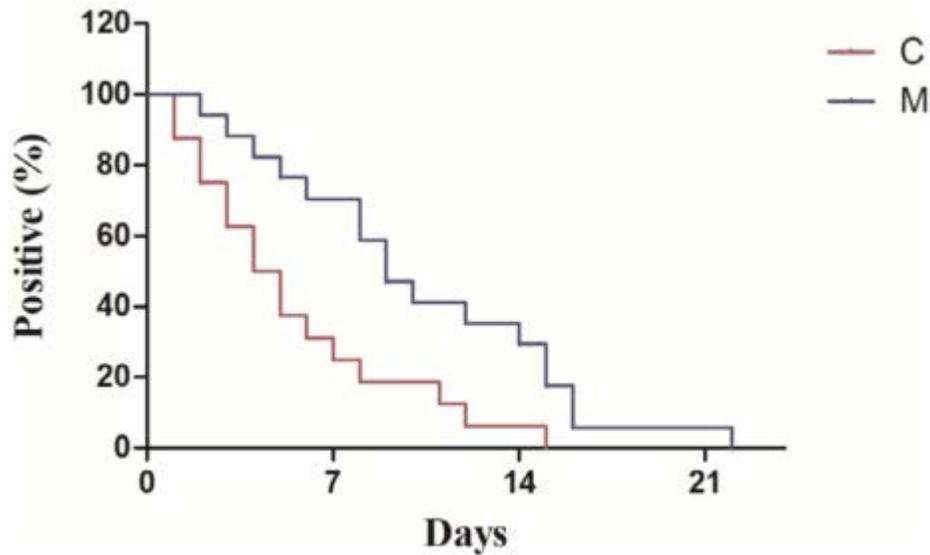


Fig. 2. Nasopharyngeal swab tests of SARS-CoV-2 nucleic acid by RT-PCR between two groups. Note: C refer to combination group; M refers to monotherapy group.

- 33 patients Covid-19, 2 bras : Arbidol + L/r (n=16) ou L/r seul (n=17)
- Etude rétrospective, non randomisée
- L'association Arbidol et Lopinavir/ritonavir semble accélérer la clairance virale (PCR négative : 75% versus 35%, $p < 0,05$)
- Elle semble accélérer l'amélioration de l'imagerie

Traitement : VNI et OHDN

- ▶ A risque d'aérosolisation +++ : au minimum un masque FFP2
- ▶ Peu voire pas de place dans les pneumonies sévères à SARS-CoV 2, qui sont des SDRA
- ▶ Donc :
 - ▶ Pas d'indication actuellement en aigu
 - ▶ Place de la VNI chez les patients chroniques COVID-19 +?
- ▶ Si VNI : circuit double branche sans fuite, interface par heaume, pressions les plus basses possibles, changement fréquent du filtre

Namendys-Silva et al, Lancet Respir Med, 2020
Xia J et al, Chin Med J, 2020



Conclusion

- ▶ Une maladie infectieuse virulente
- ▶ La pneumologie est l'un des services en 1^{ère} ligne devant l'épidémie, avec les maladies infectieuses, le service des urgences et le service de réanimation
- ▶ Des mesures d'isolement stricts peuvent permettre de limiter la transmission
- ▶ La maladie est le plus souvent bénigne +++
- ▶ Les personnes âgées avec comorbidités sont les plus vulnérables
- ▶ L'espoir des antiviraux ?