



PROTOCOLE THERAPEUTIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DU COVID-19 A L'IHU MEDITERRANEE INFECTION

29 JANVIER 2021

QUI ?

Tous les adultes avec une PCR positive (Cycle threshold (Ct) < 35) quels que soient les symptômes.

Pour les enfants, avis pédiatrique.

Pour les femmes enceintes avis gynécologique.

QUAND ?

Le plus tôt possible.

COMMENT ELIMINER LA DETRESSE VITALE ET L'INDICATION D'HOSPITALISATION ?

Mesure des constantes vitales : saturation en oxygène, fréquence respiratoire, pouls, tension artérielle, température (matériel utilisé à l'IHU : Rad-97®, MASIMO® - cet appareil mesure la fréquence respiratoire automatiquement à partir du signal de saturation en oxygène).

Evaluation du score de NEWS modifié par Liao selon le tableau ci-dessous :

PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Age				<65			≥65
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Consciousness				Alert			Drowsiness Letargy Coma Confusion
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	

Score News ≥ 5 = hospitalisation systématique.

Si saturation < 95% ou fréquence respiratoire > 25 : patient immédiatement installé dans un lit, gazométrie artérielle, O₂ 2 L/min ou pour saturation ≥ 95% puis appel du médecin par l’infirmière.

Hospitaliser systématiquement toute suspicion de surinfection (fièvre élevée ≥ 39.5°C, foyer auscultatoire, CRP élevée, polynucléaires neutrophiles élevés, scanner avec condensation). Pas d’autre antibiotique que l’azithromycine en externe.

Hospitaliser toute suspicion de thrombose n’ayant pu être éliminée lors de la prise en charge ambulatoire (phlébite, embolie pulmonaire,...).

Chez les patients avec une pneumopathie documentée au scanner très inflammatoire (CRP > 100mg/L) quand charge virale basse (CT qPCR ≥ 30), ou au cas par cas, une corticothérapie basse dose (dexaméthasone 6 mg/j) sera proposée en hospitalisation conventionnelle en association à des antibiotiques à large spectre.

Chez les patients en détresse respiratoire malgré 15 L/min d’oxygène (masque à haute concentration) et contre-indiqués à la réanimation, une oxygénothérapie haut débit (machine utilisée à l’IHU : Optiflow™ Nasal High Flow) pourra être proposée en absence de contre-indications (hypercapnie) et sauve 30% de ces patients.

En absence de détresse vitale (avis réanimatoire) et d’indication d’hospitalisation autre, la prise en charge prévue est ambulatoire. Le patient fait un bilan préthérapeutique.

QUEL BILAN PRETHERAPEUTIQUE EN ABSENCE D'INDICATION D'EMBLEE A UNE HOSPITALISATION ?

- **Kaliémie** rapide en point-of-care (résultats en 20 min). Matériel utilisé à l'IHU (*i-STAT®1, Abbott & GEM5000, Instrumentation Laboratory*)
- **NFS**
- **D-Dimères**
- **ECG** avec mesure du QTc
- **Scanner thoracique low-dose** : Indication de terrain (Age > 60 ans, Diabète, hypertension artérielle, obésité, maladie respiratoire, maladie cardiaque et autres définissant un patient « à risque ») et / ou clinique (dyspnée, foyer auscultatoire, signe pulmonaire).

QUEL TRAITEMENT ?

Un traitement est proposé au patient qui est informé qu'il n'y a aucun traitement contre le virus ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la prise en charge ambulatoire du COVID-19 en janvier 2021. Le traitement proposé est basé sur notre analyse de la littérature, les résultats obtenus dans notre laboratoire et notre expérience sur plus de 13000 patients. L'accord du patient pour la prescription d'hydroxychloroquine hors AMM est sollicité pour chaque patient.

Chaque traitement doit être prescrit après élimination des contre-indications. Seules les contre-indications les plus fréquentes dans notre expérience ($\geq 10,000$ patients pris en charge en ambulatoire à l'IHU depuis mars 2020) sont décrites ici.

1. HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg fois 3 par jour pendant 10 jours pendant le repas.

Pas d'hydroxychloroquine si hypokaliémie mais commencer azithromycine et zinc. Donner chlorure de potassium 600mg 2 cp fois 3 par jour. Contrôle ionogramme toutes les 48 heures. Commencer hydroxychloroquine dès que potassium normalisé et continuer chlorure de potassium 600 mg 1 cp fois 3 par jour jusqu'à la fin du traitement.

Si à l'ECG : QT long > 460ms ou ECG anormal : avis cardiologique pour recherche d'une contre-indication à l'hydroxychloroquine.

Elimination d'une contre-indication avec les médicaments habituels du patient ne pouvant être arrêtés à l'aide d'un logiciel d'analyse d'ordonnance (logiciel utilisé à l'IHU : Theriaque®
<https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>).

Pas d'hydroxychloroquine si le patient a un traitement allongeant le QT qu'il ne peut pas arrêter pendant 10 jours même si pas de contre-indications selon le logiciel d'analyse d'interactions. La liste de médicaments allongeant le QT actualisée en permanence utilisé à l'IHU est accessible à l'adresse suivante : <https://www.crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck>.

2. ZITHROMAX 250 mg 2 cp le premier jour puis 1 cp par jour pendant 4 jours soit 5 jours au total pendant le repas

Contre-indication la plus fréquente : allergie aux macrolides, co-médication avec la COLCHICINE.

Existe-t-il d'autres options en cas de contre-indication à l'association hydroxychloroquine (HCQ) azithromycine (AZ) ?

Emergence de l'évidence de l'intérêt de l'utilisation hors AMM de l'ivermectine chez nos patients contre indiqués à HCQ + AZ.

3. RUBOZINC 15 mg 3 par jour pendant 10 jours à distance des repas avec un grand verre d'eau (10h, 16h et 22h).

Contre-indication la plus fréquente : grossesse au premier trimestre.

4. ENOXAPARINE 0,4 mL SC par jour (0,6 mL SC par jour si indice de masse corporelle (IMC) > 30)

Systématique d'emblée si et seulement si :

- Age >70 ans
- Obésité (IMC > 30)
- Cancer en cours de traitement ou antécédent de cancer
- Antécédents de maladie thrombo-embolique (phlébite, embolie pulmonaire)
- Antécédent de chirurgie majeure < 3 mois
- Maladie auto-immune : Thyroïdite – Lupus – Polyarthrite rhumatoïde – Spondylarthrite ...
- Hémoglobinopathies sévères : Thalassémie – Drépanocytose
- Maladie de Crohn – Rectocolite Hémorragique

Indication médicale au cas par cas, décision du clinicien lors de la consultation:

- Alitement prolongé
- Postpartum si alitement prolongé ou hémorragie de la délivrance
- Contraception orale: à discuter au cas par cas (surtout si association à tabac)
- Autre facteur(s) considéré(s) comme facteur(s) de risque par le clinicien, notamment accumulation de facteurs de risque cardiovasculaires.

Administration par infirmière au domicile avec surveillance quotidienne de la saturation.

Surveillance NFS, plaquettes et D-dimères à J5 et J10

QUE FAIRE SI D-DIMERES POSITIFS ?

Si D-dimères > 500 µg/L : ENOXAPARINE 0,4 mL SC par jour (0,6 mL SC par jour si indice de masse corporelle > 30)

Si D-dimères > 2000 µg/L : Angioscanner thoracique

Les D-dimères sont positifs pendant la grossesse. Chez les femmes enceintes, pas d'anticoagulation sauf après avis gynécologique.

QUE FAIRE SI ANEMIE < 12 g/dL DECOUVERTE A LA NFS CHEZ UN PATIENT AGE OU PATIENT AVEC PNEUMOPATHIE ET DYSPNEE ?

Discuter une transfusion sanguine

REMARQUES

ARRETER anti-inflammatoires non stéroïdiens, quinolones.

NE PAS ARRETER corticoïdes per os au long cours car risque d'insuffisance surrénalienne. CONTINUER traitement inhalé de l'asthme (y compris corticoïdes inhalés).

L'instauration de corticoïdes per os n'est pas indiquée chez le patient ambulatoire. ARRETER corticothérapie prescrite pour le COVID.

ARRETER Médicaments hypokaliémiants (diurétiques thiazidiques ou de l'anse) si possible, après avis cardiologique si moindre doute (ne pas arrêter si risque d'insuffisance cardiaque à l'arrêt). Hospitaliser si besoin pour traiter au plus tôt.

Ne pas hésiter à faire revenir le patient de façon quotidienne si patient avec nombreux facteurs de risque ou refus hospitalisation.

ENOXAPARINE CHEZ UN PATIENT DEJA SOUS ANTIAGGREGANT / ANTICOAGULANTS

Anti-plaquettaires au long cours :

Traitement habituel par aspirine : OUI on commence l'énoxaparine

Traitement habituel par deux anti-plaquettaires : (clopidogrel + acide acétylsalicylique): OUI on commence l'énoxaparine, hospitalisation à discuter au cas par cas

Anticoagulants au long cours

Traitement habituel par rivaroxaban, apixaban, anti-vitamine K : maintient du traitement anticoagulant. NON on ne commence pas l'énoxaparine.

QUEL SUIVI ?

Ordonnance pour prise de la saturation en oxygène quotidienne pendant 10 jours pour tous les patients à risque (âge > 60 ans, obésité, hypertension artérielle, diabète, facteurs de risque de thrombose, maladie chronique autre...).

- Saturomètre digital en vente libre en pharmacie.
- Montre intelligente connectée (matériel utilisée à l'IHU : SmartWatch android, Withings ScanWatch – autre matériel utilisable : AppleWatch) avec électrocardiogramme et mesure du QTc (ECG) et saturation pulsée en oxygène (SpO2)

Consignes pour revenir en cas de :

- Intolérance du traitement
- Dyspnée
- Saturation en oxygène $\leq 95\%$
- QTc anormal
- Tout autre problème (au moindre doute)

Rééducation immédiate de l'anosmie

En suivant tutoriel fait par l'équipe du Pr MICHEL « J'ai perdu le goût et l'odorat : concrètement que faire » accessible à <https://www.youtube.com/watch?v=mUy27VKvwfw>
Des corticoïdes par voie nasale sont susceptible d'améliorer les symptômes à ce niveau.

Test PCR entre J7 et J10 pour évaluer la persistance de la contagion.

En absence d'aggravation, suivi assuré par le médecin traitant.

Si persistance de symptômes, notamment ORL (anosmie), neurologiques ou respiratoire, reconsultation dans un centre spécialisé des séquelles du Covid.

INFORMATION IMPORTANTE

Les médecins hospitalo-universitaires de l'IHU Méditerranée Infection ne font pas de recommandations. Ils décrivent et partagent leur expérience de soin chez des patients informés dans le cadre d'une relation médecin-patient, et des résultats de leur travaux de recherche, de leurs études observationnelles et de leur analyse de la littérature.

Auteurs : Matthieu MILLION, Hervé TISSOT-DUPONT, Laurence CAMOIN, Jean-Christophe LAGIER, Philippe PAROLA, Philippe BROUQUI, Didier RAOULT