
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

le 8 JUIN 2020

LE MINISTRE
À
Mesdames et Messieurs

Objet : *Protocoles de prise en charge des patients COVID-19.*

J'ai l'honneur de vous transmettre les protocoles de prise en charge des patients positifs au COVID-19 révisés et validés par le Conseil Scientifique.

01 : 01

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

SCIENTIFIC COMMITTEE

PROCOLES DE PRISE EN CHARGE DES CAS DE COVID-19 validés le
REVISION N°1 du

Les Membres du ci-après ont validé les protocoles :

1. Pr
Médecin Infectiologue *
2. Pr
Académie des Sciences
3. Pr
Médecin radiologue et expert en santé publique
4. Pr
Médecin cardiologue
Conseiller Technique
5. Pr **
Directeur Général du
6. Pr
Médecin néphrologue,
Ordre National des Médecins
7. Pr
Médecin pédiatre
Président du Comité National de
8. Pr
Chercheur, Biologiste moléculaire
Centre International de
9. Pr
Médecin anesthésiste réanimateur
10. Dr
Pharmacien
Directeur de la
11. Pr
Psychologue
Université
12. Colonel Médecin
Épidémiologiste des maladies infectieuses
Ministère de la Défense
13. Pr
Médecin pneumologue
Faculté de
14. Pr
Économiste, Faculté des Sciences Économiques

* Le Pr
asymptomatiques

a émis des réserves sur l'utilisation de l'azithromycine chez des patients

** Le Pr

n'a pas validé ce protocole de prise en charge

Introduction

Il n'existe pas à cette date, suffisamment d'évidence scientifique de l'efficacité d'un quelconque traitement spécifique contre le Covid-19. L'utilisation de la chloroquine semble prometteuse au regard d'un certain nombre de publications scientifiques[1,2].

Les présentes recommandations tiennent compte :

- de l'état actuel des connaissances et sont susceptibles d'être révisées en fonction de l'évolution des évidences scientifiques ;
- de la contribution de différentes sociétés savantes
- des recommandations internationales.

Elles visent à réduire la contagiosité du COVID-19, le contenir et limiter sa propagation dans la communauté et de prévenir la survenue des complications.

Rationnel pour le choix de généraliser le traitement par l'association Chloroquine-Azithromycine

Le Conseil Scientifique a noté que malgré l'insuffisance de données probantes, la chloroquine réduirait de façon empirique la charge virale du SARS-CoV 2 et contribuerait ainsi à réduire sa contagiosité, si le traitement est initié tôt. D'où la proposition de généraliser le traitement et inclure les cas COVID-19 positifs asymptomatiques.

Par ailleurs, certains travaux montrent une synergie d'actions entre les propriétés antivirale et immunomodulatrice de l'hydroxychloroquine et les propriétés antibiotiques et immunomodulatrices de l'azithromycine[3].

En effet, la situation clinique des patients se détériore lorsque survient l'orage cytokinique (une forte réaction inflammatoire) entre le J8 et le 12 [4]. Le début précoce du traitement permet non seulement de bloquer la réplication virale, mais aussi de lutter contre une éventuelle surinfection. Une étude récente ayant utilisé les registres de suivi des patients Covid-19 hospitalisés dans plusieurs pays et ayant des co-morbidités cardio-vasculaires importantes indiquent une augmentation du risque de mortalité et de la fréquence des arythmies ventriculaires chez les sujets traités par chloroquine ou hydroxychloroquine. Cette étude a porté sur une population relativement plus âgée que la notre et réalisée exclusivement chez les sujets hospitalisés et ayant une infection plus sévère[5]. Par ailleurs une revue systématique récente indique une augmentation de risque de toxicité cardiaque pour des doses élevées de la chloroquine ou d'hydroxychloroquine. Cette même revue systématique relève un impact positif de la chloroquine ou d'hydroxychloroquine sur l'amélioration clinique et la clairance virologique [6].

Aux vues des dernières études publiées sur l'utilisation de la chloroquine et l'hydroxychloroquine ainsi que des essais cliniques en cours [1,2,6,7], les posologies de ces médicaments ont été révisées.

Rationnel pour l'ajout de l'anticoagulation dans le protocole

La pathogénie et la physiopathologie de l'infection à Covid-19 restent encore imparfaitement comprises. Les nouveaux mécanismes pathogéniques liés à cette infection sont progressivement décrits. Trois mécanismes sont actuellement admis comme étant responsables de l'infection sévère à Covid-19 et à la mortalité qui y est associée. Ces mécanismes sont : 1) l'inflammation non contrôlée en rapport avec l'orage cytokinique et dont les principaux médiateurs sont l'interleukine 6 et l'interleukine 10, responsable du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la défaillance multi-viscérale 2) Les troubles de la coagulation responsable de la formation de thrombus en particulier au niveau du lit capillaire pulmonaire et des phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; les thromboses artérielles pulmonaires (embolie pulmonaire) semblent aussi plus fréquentes au cours de l'infection à Covid-19 3) la possibilité d'une interaction entre le SARS-Cov2 et l'hème, entraînant un transport non optimal de l'oxygène vers les tissus est aussi évoquée [8-10].

Plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations pour la prévention de la survenue des thromboses pulmonaires au cours de l'infection à Covid-19. Ces recommandations tiennent compte de : 1) Facteurs de risque classique de thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire incluant l'obésité 2) de la possibilité du dosage des D-dimères qui sont constamment élevés chez les malades présentant une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse [11].

1. Patient asymptomatique, Covid 19 positif

- **Prise en charge**
 - Isolement à domicile ou dans les structures dédiées, si pas de contre-indication à la chloroquine/hydroxychloroquine, après évaluation cardiaque (ECG) ;
 - Soutien psycho-social et conseil ;
 - Port des masques chirurgicaux ;
 - Surveillance quotidienne de la température (02 fois par jour)
 - Appel de l'équipe de suivi, si apparition des symptômes ;
- **Traitement*** :
 - Hydroxychloroquine/Chloroquine 200 mg x 2/ pendant 5 jours (enfant 10mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours)
 - Azithromycine 500 mg/j à J1 et 250 mg/j jusqu'à J5 (enfant 20mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours),
Note : l'enfant de plus de 40 kg sera traité comme un adulte
 - Zinc : 20 mg par jour pendant 5 jours
 - Vitamine C 500-1000 mg/j pendant 10 jours

- Surveillance: Température, FR, FC, TA, Diurèse, SPO2
- Transfert vers un Hôpital (catégorie 2, 3 ou 4) si aggravation (passage aux critères de stade 2)

2. Stade 1 : Infection légère sans comorbidité

Tableau clinique et bilan

- Infection non-complicquée des voies aériennes supérieures (fièvre, toux, congestion nasale, écoulement nasal, mal de gorge, céphalées, myalgies, malaises), perte d'odorat, perte de goût.
- **Bilan de base** : Faire un ECG et une évaluation cardiologique pour éliminer une contre-indication à la chloroquine/hydroxychloroquine
- Rechercher les diagnostics différentiels et associés

• Prise en charge

- Soutien psycho-social et conseil ;
- Isolement dans les structures médicalisées identifiées,
 - OU dans une formation sanitaire,
 - OU au domicile (si pas de contre-indication à la chloroquine/hydroxychloroquine après évaluation cardiologique).

• Traitement*

- **Ne pas utiliser les AINS ou les corticoïdes par voie générale**
- Antalgiques/antipyrétiques : Paracétamol (Per Os) si nécessaire
- Hydroxychloroquine/Chloroquine 200 mg x 2/ pendant 5jours (enfant 10mg/kg/j en 2 prises pendant 5jours)
- Azithromycine 500 mg/j à J1 et 250 mg/j jusqu'à J5 (enfant 20mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours),
Note : l'enfant de plus de 40 kg sera traité comme un adulte
- Zinc : 20 mg par jour pendant 5jours
- Vitamine C 500-1000 mg/j pendant 10 jours
- Anticoagulation prophylactique pendant la durée de l'hospitalisation si **indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 kg/m²** avec : Enoxaparine 4000 UI/j en prise unique en sous-cutané OU Rivaroxaban 10mg /j per os
- Surveillance: Effets indésirables des médicaments en particuliers des anticoagulants (saignements, thrombopénie induite par l'héparine), Température, FR, FC, TA, Diurèse, SPO2
- Transfert vers un Hôpital (catégorie 2, 3 ou 4) si aggravation (passage aux critères de stade 2)

3. Stade 2 : Infection modérée

Tableau clinique et bilan

- Fièvre + Signes d'infection respiratoire aiguë : Toux, difficultés à respirer (dyspnée), polypnée/tachypnée, Absence de tirage intercostal, SpO₂ ≥ 90%
OU
- Infection légère avec comorbidités (diabète, hypertension, maladies respiratoires, maladies rénales, maladies du foie, maladies cardiaques, obésité morbide)
- Bilan de base : Radiographie du thorax de face, NFS, CRP, Urée/Créatinine, ASAT/ALAT, GE ou TDR Paludisme, autres en fonction des facteurs associés, ECG et évaluation cardiologique pour éliminer une contre-indication à la chloroquine/hydroxychloroquine
- Rechercher les diagnostics différentiels et associés

• Prise en charge

- Soutien psycho-social et conseil ;
- Isolement dans un hôpital

• Traitement*

- Ne pas utiliser les AINS ou les corticoïdes par voie générale
- Antalgiques/antipyrétiques : Paracétamol (Per Os) si nécessaire
- Hydroxychloroquine/Chloroquine 200 mg x 2/j pendant 5 jours (enfant 10mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours)
- Azithromycine 500 mg/j à J1 et 250 mg/j jusqu'à J5 (enfant 20mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours),
Note : l'enfant de plus de 40 kg sera traité comme un adulte
- Zinc : 20 mg par jour pendant 5 jours
- Vitamine C 500-1000 mg/j pendant 10 jours
- Voie veineuse
- Hydratation avec Salé isotonique/Solution de Ringer (assurer l'euvolémie)
- Anticoagulation :
 - ✓ **Dosage des D-Dimères non disponible**
Anticoagulation prophylactique systématique pendant la durée de l'hospitalisation par Enoxaparine 4000 UI/j en prise unique en sous-cutané OU Rivaroxaban 10mg /j per os
 - ✓ **Dosage D-Dimères réalisé**
 - D-Dimères < 2500 ng/ml : Anticoagulation prophylactique par Enoxaparine 4000 UI/j en prise unique en sous-cutané OU Rivaroxaban 10mg /j per os
 - D-Dimères ≥ 2500 ng/ml : Anticoagulation curative pendant la durée de l'hospitalisation par Enoxaparine 100 UI/Kg x 2/j en sous-cutané sans dépasser 10000 UI x2/j OU Rivaroxaban 15 mg x 2/j per os

ET Rechercher une forte probabilité d'embolie pulmonaire en utilisant le score de Genève révisé (<http://www.thrombose-cancer.com/gfic-calculateur/geneve.html>): si score de Genève révisé ≥ 11 , considérer comme embolie pulmonaire et poursuivre l'anticoagulation curative selon les modalités habituelles après la sortie de l'Hôpital.

- Traitement des comorbidités
- Surveillance : Effets indésirables des médicaments en particuliers des anticoagulants (saignements, thrombopénie induite par l'héparine), Température, FR, FC, TA, Diurèse, SPO2
- Transfert vers les soins intensifs ou la réanimation si aggravation (passage aux critères de stade 3)

4. Stade 3 : Infection sévère

Tableau clinique et bilan

- Fièvre ($T > 38.5^{\circ}\text{C}$), Signes d'infection respiratoire aiguë
ET
- FR $> 30/\text{min}$, détresse respiratoire sévère, SpO2 $< 90\%$ à l'air ambiant, Cyanose, signe de danger chez l'enfant (incapacité à téter (Nouveau-né), incapacité à boire, léthargie, inconscience, convulsion)
- Bilan de base : Radiographie du thorax de face, NFS, CRP, Urée/Créatinine ASAT/ALAT, GE ou TDR paludisme, ECG, autres en fonction des facteurs associés, ECG et évaluation cardiologique pour éliminer une contre-indication à la chloroquine/hydroxychloroquine
- Rechercher les diagnostics différentiels et associés

- **Prise en charge**

- Isolement en soins intensifs ou en réanimation

- **Traitement***

- Oxygénothérapie (cible SPO2 $\geq 92\%$) ou ventilation mécanique si épuisement respiratoire
- Antalgiques/antipyrétiques : Paracétamol (Per Os ou IV)
- Antibiothérapie à large spectre
- Hydroxychloroquine/Chloroquine 200 mg x 2 /j pendant 5 jours (enfant 10mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours)
- Azithromycine 500 mg/j à J1 et 250 mg/j jusqu'à J5 (enfant 20mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours),

Note : l'enfant de plus de 40 kg sera traité comme un adulte

Zinc : 20 mg par jour pendant 5 jours

Vitamine C 500-1000 mg/j pendant 10 jours

Vole veineuse

Hydratation avec Salé isotonique/Solution de Ringer (assurer l'euvolémie)

Anticoagulation : Anticoagulation curative pendant la durée de l'hospitalisation par

Enoxaparine 100 UI/kg x 2/j en sous-cutané sans dépasser 10000 UI x2/j OU

Rivaroxaban 15 mg x 2/j per os

ET

Rechercher une forte probabilité d'embolie pulmonaire en utilisant le score de Genève révisé (<http://www.thrombose-cancer.com/gfic-calculateur/geneve.html>): si score de

Genève révisé ≥ 11 , considérer comme embolie pulmonaire et poursuivre

l'anticoagulation curative selon les modalités habituelles après la sortie de l'hôpital.

- Traitement des comorbidités

• Surveillance :

- Effets indésirables des médicaments en particulier des anticoagulants (saignements, thrombopénie induite par l'héparine)

- Température, FR, FC, TA, Diurèse, SPO2

- ECG, ASAT/ALAT (J0, J2, J6, J10)

• Vérifier les interactions médicamenteuses avant toute mise sous traitement

Critères de suivi et de guérison

1. Patient asymptomatique

- Critère de guérison : Négativité de la RT-PCR à J14
- Port de masque et isolement à domicile pendant 14 jours supplémentaires

2. Patients symptomatiques (stade 1 à 3)

2.1. Critères de guérison clinique et de demande de prélèvement de contrôle

- Cliniques
 - Apyrexie constante : Disparition de la fièvre (Température $< 37^{\circ}5$ C) pendant 3 jours consécutifs
 - Disparition de la toux pendant 3 jours consécutifs
 - Disparition de la dyspnée de repos
 - Normalisation de la fréquence respiratoire
- Radiologiques (si réalisée): Amélioration nette avec régression de plus de 50% des opacités parenchymateuses sur le scanner (choix préférentiel pour le stade 3) ou la radiographie du thorax réalisée entre J7 et J10 de traitement.

2.2. Critères de guérison virologique

- Moment de Réalisation du prélèvement de contrôle : entre 5 et 7 jours après la guérison clinique
- Déclaration de guérison : Négativité de la RT-PCR sur le prélèvement réalisé entre 5 et 7 jours après

2.3. Sortie des structures dédiées et des hôpitaux et suivi

- Sortie après confirmation de la guérison biologique
- Continuation de l'isolement et du port de masque au domicile pour 14 jours supplémentaires
- Observation des mesures barrières
- Consultation de suivi à J7 de la sortie ou plutôt si réapparition des symptômes
- Consultation finale à J14 de la sortie
- Soutien psycho-social et éducation thérapeutique

Références

- 1 Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020;57:279–83. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
- 2 Yu B, Li C, Chen P, *et al.* Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci* Published Online First: 15 May 2020. doi:10.1007/s11427-020-1732-2
- 3 Gautret P, Lagier J-C, Parola P, *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663
- 4 Zhang W, Zhao Y, Zhang F, *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020;214:108393. doi:10.1016/j.clim.2020.108393

- 5 Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, *et al.* Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* Published Online First: May 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6
- 6 Hernandez A V., Roman YM, Pasupuleti V, *et al.* Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med* 2020;;M20-2496. doi:10.7326/M20-2496
- 7 Yao X, Ye F, Zhang M, *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
- 8 Jin Y, Yang H, Ji W, *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:372. doi:10.3390/v12040372
- 9 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* Published Online First: April 2020. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
- 10 Bikkdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* Published Online First: April 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- 11 Haematology AC of. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>

