



République Tunisienne
Ministère de la Santé

Les Guides de l'INEAS

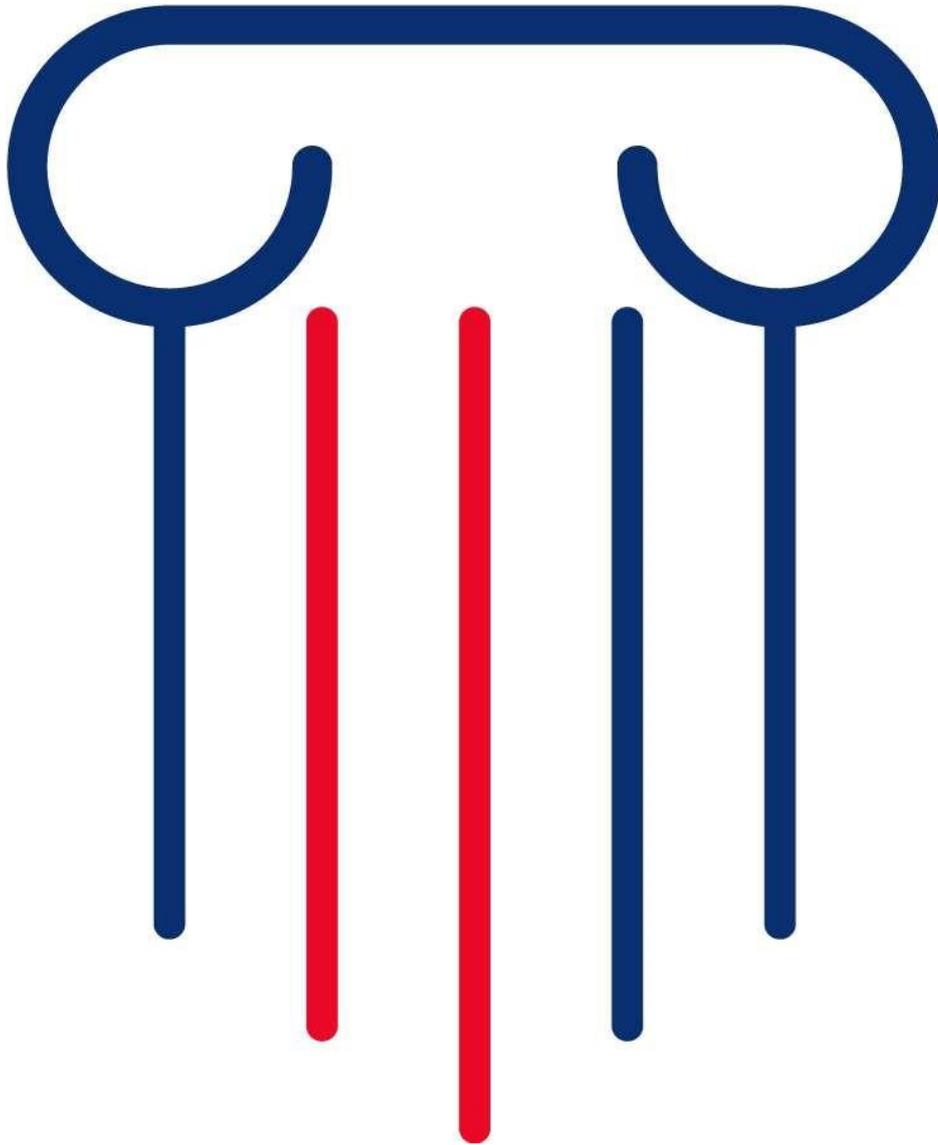
Direction Qualité des Soins et Sécurité des Patients

GUIDE PARCOURS DU PATIENT SUSPECT OU CONFIRME COVID-19

REPONSE RAPIDE

VERSION SEPTEMBRE 2022





© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

Site Internet : www.ineas.tn

La mise à jour de Septembre 2022 du guide concerne essentiellement :

- Le Tri
- La prise en charge clinique et thérapeutique

Ce document est destiné aux professionnels de la santé et aux établissements de santé pour le tri et la prise en charge des patients suspects ou confirmés COVID-19. Ce document est valable jusqu'à la fin de l'épidémie. Des mises à jour peuvent être développés en fonction de l'évolution de l'épidémie et des connaissances scientifiques.

Ce guide représente une aide à la prise de décision. Il ne remplace pas le bon sens clinique.

Il s'agit de propositions développées méthodiquement pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Edition : Septembre 2022

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

Site Internet : www.ineas.tn

Edition : Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé

30, rue Ibn Charaf - Le Belvédère 1002 - Tunis - Tunisie

ISBN électronique : 978_9938_9597_9_6

Table des matières	
I. La prise en charge du patient à l'entrée de la structure de santé	8
1. Le tri	8
2. La gestion du patient suspect COVID	9
2.1 Quand suspecter une infection à SARS-CoV-2	9
2.2 Les facteurs de risque des formes sévères	9
3. Le parcours du patient	10
4. Recommandations générales	10
II. La prise en charge thérapeutique	11
1. Les moyens thérapeutiques	11
1.1 Les anticoagulants	11
1.2 La corticothérapie	12
1.3 L'antibiothérapie dans la COVID-19	13
1.4 L'oxygénothérapie	13
1.5 Le Tocilizumab (anti interleukine 6)	14
1.6 Les antiviraux	15
1.7 Le traitement symptomatique	16
1.8 Les autres traitements	17
2. Les formes cliniques	18
2.1 Forme légère (formes asymptomatiques et formes mineures)	18
2.2 Forme modérée	18
2.3 Forme sévère	20
2.4 Forme critique	21
2.5 Rebond et réinfection	23
2.6 MISA : multisystem inflammatory syndrome in adults	23
III. Annexe	26
Annexe 1 : Interactions médicamenteuses	26
IV. Références	36

GROUPE DE TRAVAIL de la mise à jour d'Août 2022

Agnès Hamzaoui	Médecin Pneumologue
Hichem Aouina	Médecin Pneumologue
Iheb Labbene	Médecin Anesthésiste-Réanimateur
Imen Aouinti	Médecin Pharmacologue
Rim Abdelmalek	Médecin Infectiologue
Sihem Chaabene El Aidli	Médecin Pharmacologue
Sonia Maalej	Médecin Pneumologue
Zied Moatemri	Médecin Pneumologue
Adnene Toumi	Médecin Infectiologue
Alia Koubaa	Médecin de Santé Publique
Hakim El Ghord	Médecin DSSB
Hela Antit	Médecin de Santé Publique
Jalila Ben Khelil	Médecin Réanimateur
Leila Abid	Médecin Cardiologue
Lilia Zakhama	Médecin Cardiologue
Myriam Guerfali	Pharmacienne hospitalière
Riadh Ben Hassouna	Médecin Généraliste

EQUIPE INEAS

Mohamed Ben Hamouda	Chef de service guide de pratique clinique
Hella Ouertatani	Chef de service parcours de soins
Adel Khelil	Responsable Unité du Développement Professionnel Continu
Hiba-Allah Oueslati	Pharmacienne stagiaire
Asma Ben Brahem	Directrice qualité des soins et sécurité des patients
Chokri Hamouda	Directeur Général de l'INEAS

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANGED	Agence nationale de gestion de déchets
AOD	Anticoagulants oraux directs
ARN	Acide ribonucléique
ATB	Antibiotique
AVK	Antivitamine K
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAT	Conduite à Tenir
COVID	Coronavirus Disease
CRP	Protéine C réactive
CPK	Créatine phosphokinase
CPM	Cycle par minute
DASRI	Déchets d'activité de soins à risque infectieux
EPI	Equipements de protection individuelle
FFP2	Filtring face piece particules
FiO2	Fraction inspirée en oxygène
FR	Fréquence respiratoire
HTA	Hypertension artérielle
HBPM	Héparine à bas poids moléculaire
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IMC	Indice de masse corporelle
LSB	Laboratoire de sécurité biologique
MHC	Masque haute concentration
MTE	Maladie thromboembolique
NFS	Numération formule sanguine
OHD	Oxygénothérapie à haut débit
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONHD	Oxygène nasal à haut débit
PEP	Pression positive expiratoire
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RT-PCR	Reverse Transcription polymerase chain reaction
SaO2	Saturation en oxygène
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
SpO 2	Saturation pulsée en oxygène
TCA	Temps de céphaline activé
TCK	Temps de céphaline kaolin
TDM	Tomodensitométrie
TDR	Test de diagnostic rapide
TG	Triglycéride
TP	Taux de prothrombine
TROD	Test rapide d'orientation diagnostic
VMI	Ventilation mécanique invasive
VNI	Ventilation non invasive
VOC	Variant of concern

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différentes formes cliniques.

Tableau 2 : La dose d'énoxaparine selon le poids.

Tableau 3 : Equivalence de doses des corticoïdes.

Liste des figures

Figure 1 : Parcours du patient consultant en première ligne.

Figure 2 : Les modalités thérapeutiques selon la forme clinique.

Figure 3 : Capnographe et analyseur d'halogénés.

I. La prise en charge du patient à l'entrée de la structure de santé

Le dépistage de toutes les personnes au premier point de contact avec le système de santé est nécessaire afin d'identifier les personnes suspectes de COVID-19.

Le premier rôle des soignants est de reconnaître et trier tous les cas d'infection ou de détresse respiratoire au premier point de contact avec le système de soins public ou privé (à l'entrée de la structure).

1. Le tri

Le tri sera organisé par le personnel de la santé, à chaque point d'entrée de la structure sanitaire (publique ou privée), ou bien lors d'un contact téléphonique.

L'objectif du tri est d'orienter les patients vers le circuit COVID-19+ ou COVID-19 -.

Il se base sur la recherche de :

- Motif de recours à la structure de santé
- Fièvre $\geq 38^{\circ}$
- Détresse respiratoire
- Un contact étroit avec une personne COVID-19
- Résultat d'un test de diagnostic rapide ou PCR récent

Les patients présentant un de ces critères sont orientés vers le circuit COVID-19.

Tous les patients quel que soit le résultat du tri doivent porter un masque et effectuer une hygiène des mains par friction hydro-alcoolique ou lavage. Il ne faut pas leur faire mettre de gants (figure 1).

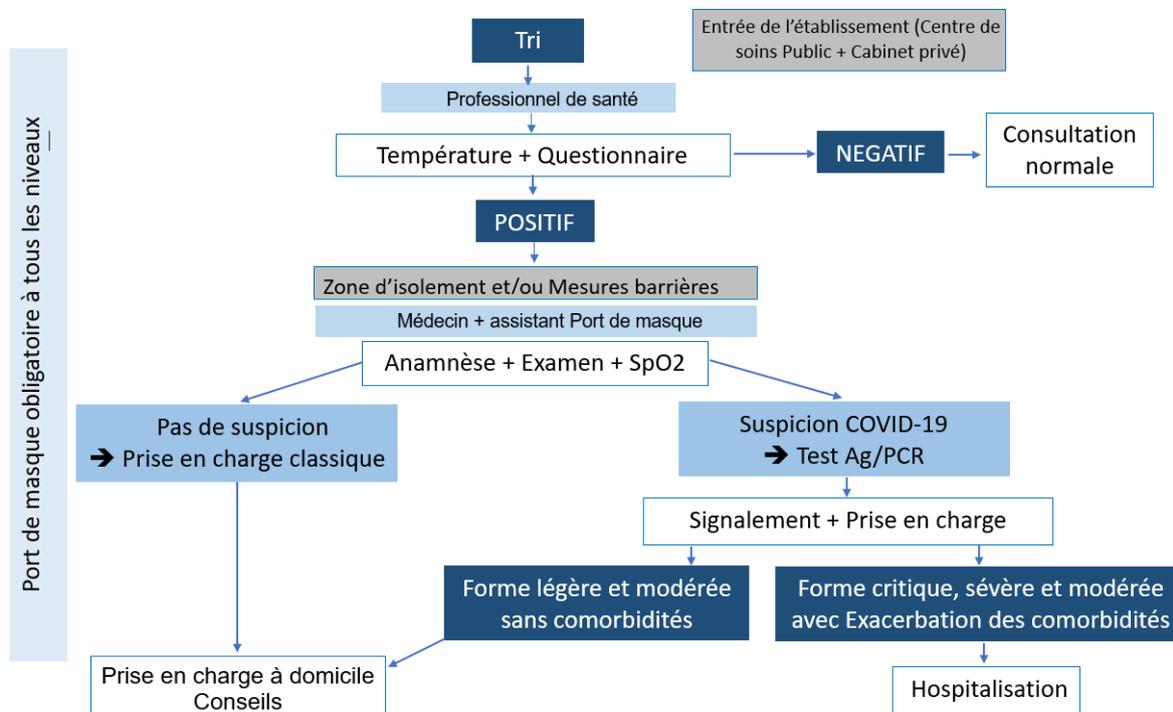


Figure 1. Parcours du patient consultant en première ligne

2. La gestion du patient suspect COVID

La gestion des patients suspects a pour objectif d'évaluer la suspicion d'infection à SARS-CoV-2 et d'évaluer la sévérité du tableau clinique (Tableau 1 : formes cliniques)

Tableau 1. Les différentes formes cliniques

Forme clinique	Définition	Conduite à tenir
Forme légère	RT-PCR ou test rapide positifs Sans signes cliniques Toux sèche légère, malaise, céphalées, douleurs musculaires, anosmie, agueusie, troubles digestifs, fièvre modérée, rhinorrhée, odynophagie pas de dyspnée, pas de pneumonie	Pas d'hospitalisation
Forme modérée	Pneumonie sans signe de sévérité (toux, dyspnée légère, FR < 30 cpm, SpO2 ≥ 94%)	Surveillance rapprochée Hospitalisation en médecine si co-morbidité
Forme sévère	Dyspnée, FR ≥ 30 cpm et/ou SpO2 < 94% à l'air ambiant	Hospitalisation
Forme critique	Détresse vitale, choc, sepsis et/ou défaillance d'organe et/ou la nécessité d'une assistance respiratoire invasive ou non invasive	Hospitalisation en réanimation

2.1 Quand suspecter une infection à SARS-CoV-2

Tout syndrome de détresse respiratoire aiguë est considéré comme suspect. Par ailleurs tout syndrome infectieux aigu peut être associé à un COVID-19. La confirmation est obtenue par un test antigénique ou PCR sur prélèvement nasopharyngé.

En fonction des symptômes, il est important d'éliminer les autres urgences vitales même si le patient est confirmé COVID positif.

2.2 Les facteurs de risque des formes sévères

La population de patients susceptibles de présenter des signes de gravité comprend :

- Les sujets âgés de plus de 60 ans ;
- Les porteurs d'au moins deux comorbidités : l'hypertension artérielle non contrôlée, le diabète non contrôlé, l'obésité morbide, la BPCO, l'insuffisance respiratoire chronique, les insuffisances cardiaques, les insuffisances coronaires, les pathologies rénales chroniques, les cirrhoses et la précarité ;
- Les immunodéprimés sont à risque de formes sévères et prolongées. Leur portage long du virus permet le développement de mutations virales.

3. Le parcours du patient

Le circuit COVID-19 doit être individualisé dans chaque structure de santé publique et privée.

Le parcours du patient au sein de la première ligne et au niveau du circuit COVID-19 aux urgences est rapporté sur [Erreur ! Source du renvoi introuvable.](#)

Le parcours du patient au niveau des points d'entrée frontaliers est précisé sur les algorithmes et fiches dédiées élaborées par le ministère de la santé.

Le patient sera secondairement évalué sur le plan gravité en respectant les précautions standard. La prise en charge spécifique et symptomatique sera détaillée sur le paragraphe dédié.

4. Recommandations générales

- Exiger l'application stricte des gestes barrières au niveau de toutes les consultations publiques et privées et les unités de soins ;
- Privilégier pour l'hospitalisation des patients COVID-19 positifs les locaux individuels dotés de sanitaires afin d'éviter les déplacements des patients, ou à défaut optimiser les locaux de travail en assurant 12m³/personne en veillant à maintenir une distance minimale de 1 mètre entre deux patients. Des sanitaires dédiés aux patients COVID-19 doivent être individualisés dans chaque circuit COVID-19.
- Garantir un usage rationnel et approprié des équipements de protection individuelle (EPI)
- Assurer un stock de sécurité des EPI au niveau de chaque structure hospitalière pour pallier aux situations inopinées ;
- Multiplier et diversifier les activités d'information, de formation et de soutien psychologique du personnel de soins ;
- Réactiver les dispositions du "programme national de la sécurité des patients" et le suivi des textes réglementaires et des recommandations d'hygiène hospitalière ;
- Se conformer aux dispositions du décret n°2008-2745 du 28 juillet 2008, fixant les conditions et modalités de gestion des déchets des activités sanitaires et aux procédures de la gestion de ces déchets dangereux élaborées par l'ANGED (Agence Nationale de gestion de déchets) en 2014 (Manuel cadre des procédures de gestion des déchets d'activités de soins dangereux et guide de bonnes pratiques de gestion des déchets d'activités sanitaires) ;
- Evaluer de manière continue l'application des schémas d'organisation arrêtés.

II. La prise en charge thérapeutique

1. Les moyens thérapeutiques

1.1 Les anticoagulants

Le traitement doit être limité aux indications décrites dans les formes cliniques. En dehors de ces indications il n'a pas d'utilité et peut se compliquer de saignements graves. Il peut être à visée préventive ou curative. L'héparine a l'avantage sur les autres anticoagulants d'un effet anti-inflammatoire. Par ailleurs une activité inhibitrice de l'adhésion de la protéine spike a été rapportée. Le relais de l'anticoagulation curative par HBPM peut être fait par des anticoagulants oraux directs (AOD).

1.1.1. Protocole préventif

a. Héparine

- Chez un patient avec une clairance de la créatinine > 30 ml/mn, la dose dépend de l'IMC du patient et de son poids :

- ⇒ IMC < 30 kg/m² : énoxaparine 0,4 ml/j
- ⇒ IMC ≥ 30 kg/m² : énoxaparine 0,4 ml x 2/j
- ⇒ Poids > 120 kg: énoxaparine 0,6 ml x 2/j

- Si $15 \leq$ clairance < 30 :

- ⇒ Héparine sodique 2 mg/kg/j ou 200 UI/kg/j
- ⇒ Calciparine 150 UI/kg/j en 2 injections sous cutanées
- ⇒ Enoxaparine moitié dose : si ces deux produits ne sont pas disponibles

- Si clairance < 15 :

- ⇒ Héparine sodique 2 mg/kg/j ou 200 UI/kg/j
- ⇒ Enoxaparine moitié dose : si ces deux produits ne sont pas disponibles
- ⇒ Calciparine 150 UI/kg/j en 2 injections sous cutanées

La durée du traitement anticoagulant dépend de la forme clinique.

b. Anticoagulants oraux directs (AOD)

- Pour les patients avec forme modérée à **haut risque thromboembolique et à faible risque hémorragique**, traités à domicile, les anticoagulants directs pourraient être prescrits s'il n'est pas possible de prescrire les HBPM (rivaroxaban 10 mg/j ou apixaban 2,5 mg x 2/jour pendant 14 jours ou jusqu'à reprise de l'activité).
- A la sortie d'hospitalisation, les AOD pourraient être prescrits en relais des héparines s'il n'est pas possible de prolonger les HBPM (rivaroxaban 10 mg/j ou apixaban 2,5 mg x 2/jour, pour totaliser 14 jours ou jusqu'à reprise de l'activité).

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de créatinine < 30 ml/min les AOD ne sont pas indiqués en préventif.

- En cas de contre-indication au traitement anticoagulant on aura recours aux bas de contention

1.1.2. Protocole curatif et relais

Le traitement curatif est indiqué uniquement en présence d'une thrombose confirmée (embolie pulmonaire ou phlébite).

a. Héparines

La dose de l'énoxaparine dépend du poids du patient (Tableau 2) :

Tableau 2. La dose d'énoxaparine selon le poids

Poids	Dose d'énoxaparine
50-59 kg	0,5 ml x 2/jour
60-69 kg	0,6 ml x 2/jour
70-79 kg	0,7 ml x 2/jour
80-89 kg	0,8 ml x 2/jour
90-99 kg	0,9 ml x 2/jour
Poids ≥ 100 kg	1 ml x 2/jour

Adaptation des doses :

- IMC ≥ 40 et Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/mn, énoxaparine 0,08 ml/10kg (0,8 mg/kg) deux fois/j en S/C.
- Clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/mn, énoxaparine 0,1 ml/10kg (1 mg/kg) une fois/j en S/C.
- Clairance de la créatinine < 15 ml/mn : héparine 3-5 mg/kg/jour en IV au pousse seringue électrique en continu sur 24h.
- Pour les formes critiques en réanimation et avec clairance de la créatinine < 30 ml/mn héparine 3-5 mg/kg/jour en IV au pousse seringue électrique en continu sur 24h.

b. Relais par voie orale : durée totale 3-6 mois

⇒ AVK dose ajustée selon INR (INR cible entre 2 et 3), la durée minimale de l'héparinothérapie doit être de 5 à 7 jours

⇒ AOD :

- Apixaban 10 mg x 2/jour (2cp à 5 mg x 2/j) pendant 7 jours puis 5 mg x 2/jour
ou
- Rivaroxaban : 15 mg x 2/j pendant 21 jours puis 20 mg/j

Les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale avec Clairance Créatinine < 15 ml/min ; ils doivent être utilisés avec prudence et à faible dose. Si la Clairance Créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min : le rivaroxaban sera utilisé à la dose de 15mgx2/j pendant 21 jours puis 15 mg/j et l'apixaban avec précaution.

Les AOD sont contre indiqués en cas d'insuffisance hépatique avec trouble de coagulation. Ils doivent être utilisés avec précaution en cas d'anomalies des enzymes hépatiques

1.2 La corticothérapie

Les corticoïdes sont indiqués chez les patients hypoxiques.

Plusieurs études (méta-analyse) ont montré l'efficacité des corticoïdes sur la baisse de la mortalité chez les patients hospitalisés, présentant une forme sévère, ou une forme critique en milieu de réanimation.

La corticothérapie prescrite à la deuxième semaine chez les patients hypoxiques hospitalisés et au cours des formes sévères et critiques améliore le pronostic de la maladie, avec un bon profil d'innocuité générale de ces produits.

Il est recommandé de prescrire de la dexaméthasone 6 mg/jour ou à défaut l'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg x 2/j ou une dose équivalente d'un autre corticoïde pendant une durée de 5 à 10 jours (Tableau 3). Une surveillance de la glycémie et de l'ionogramme est recommandée.

Tableau 3. Equivalence de doses des corticoïdes

Dexaméthasone	6 mg/j
Hémisuccinate d'hydrocortisone	100 mg x 2/j
Méthylprednisolone	32 mg/j
Prednisone	40 mg
Prednisolone	40 mg
Bétaméthasone	5,6 mg

1.3 L'antibiothérapie dans la COVID-19

Du fait du caractère exceptionnel de la co-infection bactérienne au cours de la COVID, **les antibiotiques ne doivent pas être prescrits.** Le recours à une antibiothérapie n'est pas recommandé chez les patients COVID-19, en dehors de la mise en évidence d'un foyer bactérien associé. La prescription non justifiée d'antibiotiques aboutit chez ces patients à la sélection de germes multi résistants et de champignons.

Par ailleurs l'azithromycine n'a aucune place dans la prévention ni le traitement de la COVID.

Son effet immuno-modulateur et anti viral n'a pas été retrouvé in vivo chez ces patients, et son usage abusif contribue directement à l'augmentation des taux de résistances bactériennes à cet antibiotique.

1.4 L'oxygénothérapie

L'objectif de l'oxygénothérapie est

- Une disparition des signes d'insuffisance respiratoire aiguë (dyspnée, tirage, balancement thoraco-abdominal)
- Une SpO2 aux alentours de 92% chez les malades COVID+ sans antécédents et de 94% pour les patients à haut risque cardiovasculaire (Coronarien, artéritique...)

Plusieurs moyens pour l'administration de l'oxygène seront déployés progressivement en fonction de la gravité du tableau clinique et du degré d'hypoxémie objectivé par la saturation pulsée en oxygène :

- Lunettes nasales : c'est la première étape chez les patients qui nécessitent un débit d'O₂ < 6L/min, la FiO₂ atteint au maximum 40%. Un débit supérieur est à l'origine d'un inconfort du patient et entraîne beaucoup de pertes sans impact sur la fraction inspirée en oxygène.

- Masque à oxygène : utilisé en cas de besoin entre 6 et 10 L/min permettant une FiO₂ avoisinant les 60%. Le masque est moins bien toléré que les lunettes. Afin d'éviter la réinhalation du CO₂, le débit minimum doit être de 4 L/min.
- Masque à haute concentration : nécessite un débit d'au moins 10 L/min, nécessaire pour garder le ballon réservoir plein permettant une FiO₂ proche de 95%.
- Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) de Boussignac : permet de diminuer le travail respiratoire et d'associer une pression positive expiratoire (PEP) contrôlée par le manomètre de pression adapté. Un débit d'O₂ minimum en fonction de l'état clinique du patient (10 à 30 L/min) permet de régler le niveau de PEP souhaité (entre 3 et 5 cm H₂O).
- Oxygénation Nasale à Haut Débit (Optiflow ou équivalent) : L'oxygène humidifié et réchauffé est administré à haut débit à travers une canule nasale en silicone. Elle permet une diminution de l'espace mort, une baisse du travail respiratoire et une augmentation des volumes pulmonaires et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). C'est une technique très consommatrice d'oxygène et le débit utilisé varie entre 40 et 60 L/min avec une FiO₂ entre 40 et 100%. Cette méthode est bien tolérée ; elle est recommandée chez les patients conscients et stables sur le plan hémodynamique et chez qui les différentes autres méthodes n'ont pas permis l'amélioration de l'état respiratoire. La forte consommation d'oxygène qui lui est associée doit être prise en considération en cas de pénurie ou de difficultés d'approvisionnement.
- Ventilation non invasive : La VNI regroupe l'ensemble des techniques de ventilation artificielle prenant en charge tout ou une partie du travail respiratoire en l'absence de dispositif endotrachéal. Ses avantages sont multiples : éviter l'intubation, toux physiologique conservée, mobilisation simplifiée, communication et alimentation orale possible et absence de sédation. L'utilisation de valeurs minimales, d'aide inspiratoire et de PEP, permet une meilleure tolérance. La FiO₂ est réglable pour atteindre les mêmes objectifs sus cités. Elle ne peut être utilisée que dans une unité de soins où la surveillance est continue.

1.5 Le Tocilizumab (anti interleukine 6)

Est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'activité de l'interleukine 6 en bloquant la liaison de l'interleukine 6 (IL6) à ses récepteurs membranaire et soluble. En Tunisie, il a une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde. Sa prescription dans le traitement de la COVID-19 est rationalisée à travers la plateforme EVAX.

Les patients souffrant de COVID 19 sévère peuvent présenter un syndrome d'hyperactivité cytokinique aboutissant dans certains cas à une réponse inflammatoire incontrôlée avec défaillance multi-organique et état de choc. L'IL6 joue un rôle majeur dans ce processus. Le tocilizumab est utilisé pour améliorer les symptômes associés au syndrome d'hyperactivation cytokinique. Il ne vise pas directement le virus SARS-CoV-2.

Les bloqueurs des récepteurs de l'IL-6 réduisent la mortalité et le besoin de ventilation mécanique.

L'utilisation du tocilizumab en combinaison avec la dexaméthasone est potentiellement utile chez certains patients hospitalisés présentant une dégradation rapide de leur état respiratoire :

- Patients récemment hospitalisés (< 3 jours)
- Non intubés
- Dont les besoins en oxygène augmentent rapidement et nécessitant une ventilation non invasive ou de l'oxygène à haut débit
- Et avec une inflammation marquée

Posologie : une dose unique de 8 mg/kg avec un maximum de 800 mg par voie intraveineuse, en combinaison avec 6 mg/j de dexaméthasone. La dose de tocilizumab doit être diluée dans 100 ml de sérum physiologique (0,9%) et passée en une heure.

Effets indésirables : Risque infectieux (infection des voies respiratoires, cellulite, réactivation herpétique), réactions d'hypersensibilité, symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales, gastrite, perforations intestinales chez les patients connus pour diverticulose), cytopénie, dyslipidémie, perturbations tests hépatiques.

Les contre-indications sont :

- L'hypersensibilité connue au tocilizumab
- L'existence d'une co-infection évolutive qui pourrait s'aggraver
- Neutrophiles < 1000/ μ L ou un nombre de plaquettes < 50.000/ μ L.
- Augmentation des ALAT ou ASAT > 10 fois la normale
- Immunosuppression (pathologique ou secondaire à un traitement)

1.6 Les antiviraux

Plusieurs antiviraux ont été essayés depuis le début de la crise dont des molécules actives sur le VIH, sur EBOLA et sur la grippe. Aucune n'a montré d'activité prouvée à large échelle sur SARS-CoV-2

1.6.1. Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®)

C'est un nouvel inhibiteur de protéase qui a montré une activité sur la multiplication virale à un stade précoce de la maladie. Son intérêt réside dans la réduction de la mortalité, de la durée des symptômes et de l'excrétion virale.

Le nirmatrelvir inhibe la protéase SARS-CoV-2, rendant le virus incapable de se répliquer. Le ritonavir agit en tant que booster du nirmatrelvir et n'a pas d'activité antivirale directe.

Le Paxlovid® est indiqué chez les patients adultes atteints de formes légères à modérées du COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent **un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (cf.2.2: gestion du patient COVID)**.

Posologie : Paxlovid® doit être administré, précocement, dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

La posologie recommandée est de 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), **pris ensemble** par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

La dose de Paxlovid® doit être réduite en administrant 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir, toutes les 12 heures en cas d'insuffisance rénale modérée ($30 \leq$ Clairance < 60 ml/min). Il ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance < 30 ml/min), ou patients sous hémodialyse.

Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Interactions médicamenteuses : Les interactions sont nombreuses, le médicament étant inhibiteur enzymatique mais il subit aussi l'action d'autres molécules inhibitrices ou inductrices enzymatiques.

Ainsi, avant toute prescription médicamenteuse, il est nécessaire de vérifier le risque d'interaction avec le Paxlovid® (Annexe 2).

Les principales associations contre-indiquées sont les suivantes (liste non exhaustive) :

Alfuzosine, péthidine, propoxyphène, ranolazine, nélatinib, vénétoclax, amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécanide, propafénone, quinidine, acide fusidique, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, colchicine, astémizole, terféndine, lurasidone, pimozide, clozapine, quétiapine, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylelrgométrine, cisapride, millepertuis (*hypericum perforatum*), lovastatine, simvastatine, lomitapide, avanafil, sildénafil, vardénafil, clorzépine, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam.

Effets indésirables : Dysgueusie, céphalées, diarrhée, vomissements

NB : Le Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®) a eu l'AMM en Tunisie cependant il est non encore disponible sur le marché à la date de publication du guide.

1.6.2. Les autres antiviraux

- Lopinavir-ritonavir est un inhibiteur de protéase du VIH. Il n'a pas montré de véritable action sur SARS-CoV-2. Un effet protecteur a été néanmoins observé chez les PVVIH.
- Molnupiravir a montré une activité sur SARS-CoV-2 moindre que nirmatrelvir. Son indication dans les formes modérées et légères sur terrain à risque d'aggravation n'a pas été retenue à large échelle. La molécule n'a pas d'AMM en Tunisie.
- Remdésivir a montré des résultats positifs aux USA sur la mortalité et la durée d'hospitalisation chez les patients adultes et enfant de plus de 12 ans hospitalisés non critiques. Cette molécule n'est pas disponible en Tunisie.

Il n'est pas recommandé d'utiliser ces deux dernières molécules chez toute personne sous oxygène nasal à haut débit, pression positive continue, ventilation mécanique non invasive ou ventilation mécanique invasive, sauf dans le cadre d'un essai clinique.

1.7 Le traitement symptomatique

- Les antalgiques et antipyrétiques : le paracétamol sans dépasser 50 mg/kg/jour ou 3 grammes/jour.
- Le budesonide par voie inhalée (sous forme de poudre à inhaler) peut être utilisé dans les formes légères à modérées pour réduire la durée et l'intensité de la toux. Il est prescrit selon les essais dans les 7 premiers jours de la maladie à la dose de 800 mcg x 2/jour et pour une durée maximale de 14 jours. En pratique, la dose de 400 mcg x 2/jour peut être utilisée.
- Les antitussifs (sans sucre pour les patients diabétiques)
- Les mucolytiques n'ont pas d'indication pour la COVID-19
- Les antiémétiques et les anti-sécrétoires peuvent être proposés en cas de troubles digestifs.

1.8 Les autres traitements

- **Les anticorps monoclonaux (tel que casirivimab-imdevimab)** visent la protéine Spike du SARS-CoV-2. Leur efficacité dépend de la souche circulante. Ils sont à proposer chez des patients atteints de COVID-19 qui ne sont pas hospitalisés et qui présentent un risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19 (voir paragraphe **1.2.2 Les facteurs de risque**). (comme l'obésité, les maladies pulmonaires chroniques, les maladies rénales chroniques et les maladies cardiovasculaires).
- **Vitamine D** : il n'est pas recommandé d'utiliser la vitamine D pour traiter la COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique.
- **Famotidine et IPP** : ces médicaments n'ont pas d'efficacité sur l'infection à SARS-CoV-2. Ils n'ont pas de place en dehors de leurs indications habituelles.
- **Il n'est pas recommandé d'utiliser pour la COVID que ce soit en préventif ou en curatif les molécules suivantes : Chloroquine, Hydroxychloroquine, Doxycycline, colchicine, Plasma de patient convalescent, Ivermectine, Vitamine C et Zinc**

L'algorithme suivant (Figure 2) récapitule les modalités thérapeutiques selon la forme clinique.

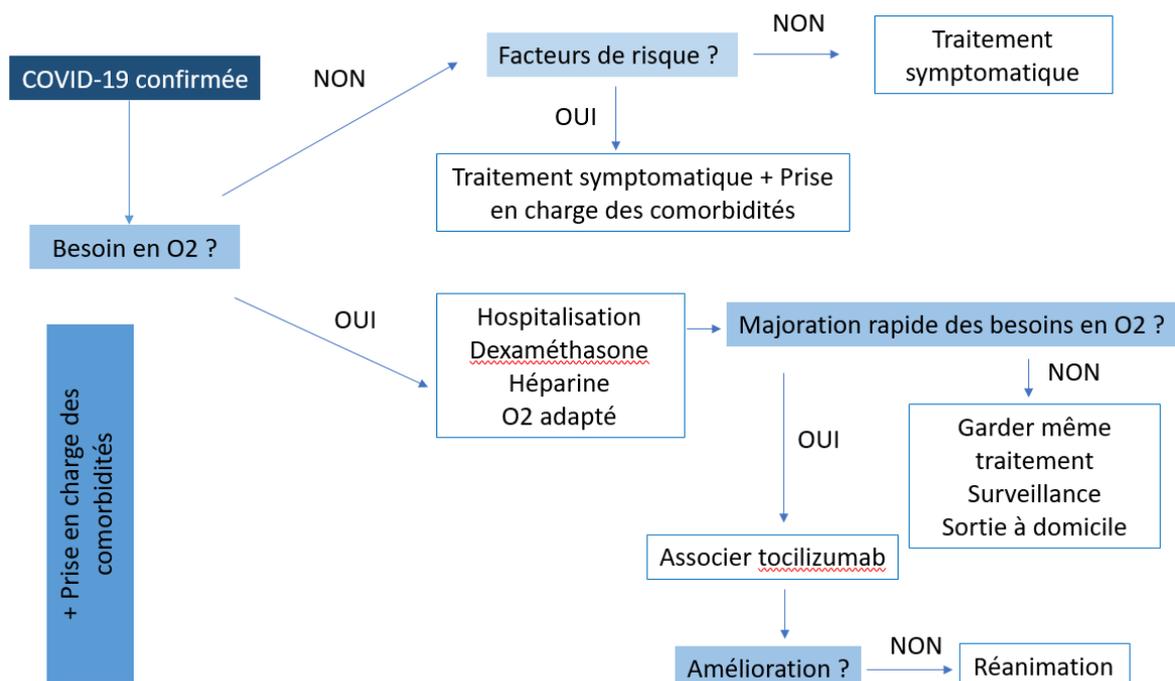


Figure 2. Les modalités thérapeutiques selon la forme clinique

2. Les formes cliniques

2.1 Forme légère (formes asymptomatiques et formes mineures)

- La prise en charge de ces formes cliniques est uniquement symptomatique et ne requiert pas d'hospitalisation. Une éducation du patient (ou des parents) est nécessaire quant aux signes d'aggravation impliquant une consultation urgente.
- Prescrire du paracétamol, des antitussifs au besoin, et une hydratation orale.
- Les corticoïdes inhalés prescrits précocement peuvent diminuer la durée et l'intensité de la toux.
- Prescrire de la vitamine D si un déficit en vitamine D est probable après vérification de l'absence d'une prise récente
- S'assurer de l'absence de décompensation des comorbidités et de la régularité de la prise du traitement.
- L'isolement des cas confirmés est obligatoire :
 - Pour les sujets symptomatiques : Pendant 5 à 7 jours à partir de la date de début des signes à la condition d'une absence de symptômes aigus au cours des 72 dernières heures. Garder le masque même à domicile jusqu'à J10 des symptômes. La persistance d'une toux sèche ne contre indique pas la levée de l'isolement.
 - Pour les sujets asymptomatiques : Pendant 5 jours à partir de la date de prélèvement garder le masque même à domicile jusqu'à J10.)
- Une surveillance quotidienne est nécessaire pour les sujets à risque de forme sévère.
- Les antiviraux (inhibiteur de protéase) sont indiqués précocement avant J5 chez les patients à risque de forme grave.
- Réévaluer la sévérité si un nouveau signe apparaît.

2.2 Forme modérée

La prise en charge de la forme modérée nécessite une surveillance rapprochée. Celle-ci peut se faire à domicile par un médecin ou un infirmier qualifié. L'hospitalisation sera indiquée en cas de comorbidités décompensées, de difficultés de recours aux soins ou d'aggravation secondaire.

Le scanner thoracique n'est pas systématique. Il sera indiqué en cas d'aggravation.

Le bilan biologique n'est pas indiqué dans la forme modérée prise en charge en ambulatoire.

Le suivi est clinique (état général, température, SpO₂, surveillance des pathologies associées) quotidien, au minimum par téléphone.

- **Au besoin** pour le traitement **symptomatique** : antitussifs, antipyrétiques, antalgiques, hydratation.
- Les corticoïdes inhalés prescrits précocement peuvent diminuer la durée et l'intensité de la toux.
- L'anticoagulation prophylactique sera systématique en cas d'hospitalisation en dehors des contre-indications.
 - Pour les malades en ambulatoire, l'anticoagulation sera indiquée en présence de facteurs de risque thrombo-emboliques. La durée du traitement anticoagulant pour les formes modérées est de 14 jours

- En cas de thrombose (embolie pulmonaire, phlébite, thrombose veine rénale...), une anti-coagulation curative par de l'héparine est nécessaire en hospitalier, relayée par les AVK ou les AOD pendant 3 à 6 mois.
- L'oxygénothérapie n'est pas indiquée. Mais, une surveillance quotidienne de l'état respiratoire (dyspnée et saturation en oxygène) est nécessaire pour détecter précocement une éventuelle désaturation.
- La pneumonie étant virale, les antibiotiques ne doivent pas être prescrits.
- Les corticoïdes (non inhalés) ne sont pas indiqués dans la forme modérée. Pour ces patients, la corticothérapie est associée à un affaiblissement des moyens de défense et un risque de surmortalité ultérieure.
- Les antiviraux (inhibiteur de protéase) sont indiqués précocement dans les 5 premiers jours après le début des symptômes chez les patients à risque de forme grave.
- Le traitement des co-morbidités doit être maintenu et ajusté au besoin.

Si le patient est hospitalisé, sa sortie est envisagée après 48-72 heures d'apyrexie et disparition des symptômes ayant indiqué l'hospitalisation.

- Après la sortie, le suivi sera assuré une fois par jour par téléphone par le médecin traitant du service ou au niveau des circonscriptions ou des directions régionales.
- L'isolement du patient sera maintenu 5 à 7 jours à partir de la date du premier prélèvement positif avec disparition des symptômes aigus depuis au moins 72h, garder le masque même à domicile jusqu'à J10. La persistance d'une toux sèche ne contre indique pas la levée de l'isolement.

2.3 Forme sévère

Cette forme clinique est retenue devant une dyspnée à type de tachypnée avec une FR \geq 30 cpm et/ou SpO₂ < 94% à l'AA sans signes de défaillance d'organe. Sa prise en charge nécessite obligatoirement une hospitalisation permettant une oxygénation adéquate et une surveillance rapprochée du patient. L'hospitalisation se fera dans des unités dédiées et équipées en sources d'oxygène (services de médecine, hôpitaux de campagne).

L'oxygénothérapie, ayant pour but de maintenir une SpO₂ > 92%, sera délivrée par des canules nasales ou un masque à haute concentration. En cas de besoins élevés, on peut recourir à l'oxygénothérapie à haut débit (ONHD) et à la ventilation non invasive (VNI). Le but est de garder une SpO₂ entre 94 et 96%. Il est inutile d'augmenter le débit d'oxygène quand la saturation cible est atteinte vu l'effet délétère de l'hyperoxie et ceci quel que soit le rythme respiratoire. Le décubitus ventral peut être proposé à partir d'un besoin en oxygène de 6l/min si le patient augmente rapidement ses besoins en O₂.

Les corticoïdes seront prescrits systématiquement pour une durée de 5 à 10 jours. Il ne faut pas dépasser les 10 jours.

Le tocilizumab peut être prescrit avant J10 en cas d'augmentation rapide des besoins en oxygène et avant l'installation des formes critiques.

Une anticoagulation prophylactique sera systématique pendant toute la durée de l'hospitalisation, en dehors des contre-indications. Elle sera maintenue au moins 14 jours jusqu'à la reprise par le patient d'une activité normale.

Une anticoagulation curative par héparine sera démarrée en cas de thrombose, puis relayée par des AVK ou des AOD pour une durée totale de 3 à 6 mois.

Le traitement antibiotique n'est prescrit qu'en cas de surinfection qu'il faut confirmer bactériologiquement si cela est possible. Les surinfections ne dépassent pas 2 à 3% pour les formes non critiques et ne sont recherchées que si le patient s'aggrave avec augmentation des besoins en oxygène. Les antibiotiques seront adaptés selon l'antibiogramme du germe isolé.

Signes évocateurs de surinfection :

- Reprise d'une fièvre élevée après une apyrexie prolongée (> 72 h)
- Expectorations purulentes
- Données scannographiques évocatrices (condensation avec bronchogramme aérien)

Le traitement symptomatique et le traitement des co-morbidités doit être maintenu et ajusté au besoin.

2.4 Forme critique

La conduite à tenir est principalement symptomatique.

Le prélèvement biologique à faire en première intention comprend : NFS, glycémie, urée, créatinine, ionogramme, CRP, Gaz du Sang artériel, TP/TCK, transaminases, CPK, TG, troponine, D-Dimères et Nt-proBNP, ferritinémie. Il sera contrôlé selon les besoins.

2.4.1 Prise en charge symptomatique

- **Anticoagulation**

Une anticoagulation préventive est systématiquement prescrite à base d'héparine de bas poids moléculaire ou d'héparine calcique ou sodique en visant un TCA entre 1,2 et 1,5 fois le témoin. La durée sera maintenue au moins 14 jours après la sortie du service de la réanimation.

En cas de confirmation clinique ou radiologique d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, une anticoagulation efficace est débutée et adaptée selon le TCA avec comme objectif 2 à 3 fois le témoin.

- **Corticostéroïdes**

Les études ont montré l'efficacité des corticoïdes sur la baisse de la mortalité en réanimation. Il est recommandé de prescrire de la dexaméthasone (ou à défaut l'hémisuccinate d'hydrocortisone) à la dose de 6 à 12 mg/j pendant 10 jours.

- **Assistance respiratoire**

En cas de recours à une assistance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation non invasive ou invasive), le port d'EPI par le personnel soignant est fortement recommandé vu le risque élevé de contamination.

L'oxygénothérapie doit être délivrée par un masque à haute concentration ou par des lunettes recouvertes par un masque chirurgical afin de réduire au maximum le risque d'aérosolisation, en visant une SpO₂ > 94%.

La technique d'oxygénothérapie à haut débit (Optiflow) est fortement recommandée vu sa meilleure tolérance. L'objectif de SpO₂ est de 96% en commençant à revoir par un débit de 60 l/min et une FiO₂ à adapter en fonction de l'état clinique et de la SpO₂. Le débit en Oxygène peut être diminué dès que les objectifs sont atteints afin d'épargner les réserves des stocks d'oxygène médical.

En cas d'utilisation de la VNI à un ou deux niveaux de pression, un masque sans fuite avec bonne adhérence au visage du patient limite les risques d'aérosolisation.

La mise en décubitus ventral peut être envisagée en ventilation spontanée ou non invasive selon la tolérance du patient, à renouveler en cas d'efficacité

La persistance de signes de détresse respiratoire aiguë doit faire indiquer la ventilation artificielle invasive.

Les précautions à adopter obligatoirement lors du contrôle des voies aériennes et de l'instauration de la ventilation mécanique sont :

- Le port d'un masque FFP2
- L'hygiène des mains avant de mettre les EPI et au cours du déshabillage
- Les doubles gants pour minimiser la contamination environnementale ultérieure.

- Le port d'une combinaison ou d'une surblouse imperméable à manches longues.
- L'intubation doit être faite par le médecin le plus expérimenté disponible.
- L'intubation par un vidéo-laryngoscope minimise le risque de contamination
- L'utilisation de la visière de protection est exigée
- Envisager une induction à séquence rapide (Crush induction) afin de minimiser l'aérosolisation. Si une ventilation manuelle est requise, elle se fera à faible volume courant en utilisant la technique à quatre mains (deux personnes).
- Veiller à gonfler le ballonnet de la sonde avant de démarrer la ventilation mécanique en pression positive.

En cas de nécessité de ventilation mécanique, il faut régler idéalement un volume courant à entre **4 et 8 ml/kg** du poids idéal théorique, une pression expiratoire positive > 5 cmH₂O pour obtenir une pression de plateau < 30 cmH₂O, une FiO₂ minimale afin d'obtenir une SaO₂ > 90% et une PaO₂ > 60 mmHg.

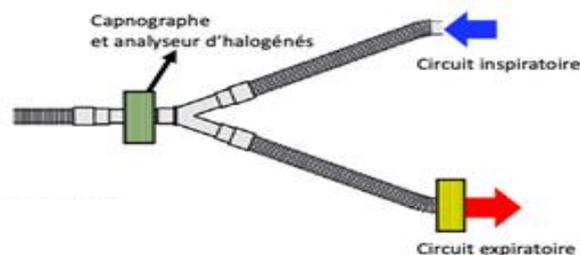


Figure 3. Capnographe et analyseur d'halogénés

- Lors des aspirations trachéales, il est recommandé d'utiliser les systèmes clos. A défaut, les sondes d'aspiration à usage unique doivent être immédiatement jetées dans la poubelle spécifique (DASRI).
- En cas de SDRA (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg), il est recommandé d'optimiser la ventilation artificielle selon les recommandations habituelles :
 - La curarisation au cours des 48 premières heures
 - La mise en décubitus ventral 18h/24h, à renouveler en cas d'efficacité **et en veillant à une bonne installation du patient afin d'éviter les complications**
 - Les manœuvres de recrutement peuvent être utilisées
 - Les autres options thérapeutiques (NO inhalé, ventilation à haute fréquence) peuvent être associées à une prise en charge conventionnelle.

- **Antibiothérapie**

Une antibiothérapie probabiliste sera prescrite à l'admission visant les bactéries communautaires responsables de pneumopathies hypoxémiantes avant la confirmation de la COVID-19. Il est à noter qu'il faut discuter la poursuite ou l'arrêt de cette ATB selon les résultats des prélèvements bactériologiques.

2.4.2 Prise en charge des patients présentant un choc septique associé

- Le remplissage vasculaire par cristalloïdes est préconisé avec une stratégie conservatrice, l'apport de cristalloïdes dépendra de l'efficacité et de la persistance d'une hypovolémie relative avec pré-charge dépendance. Ce remplissage doit être limité vu l'œdème pulmonaire lésionnel

qui accompagne la COVID-19. **Une stratégie restrictive du remplissage vasculaire est recommandée**

- Il est recommandé de débiter les vasopresseurs s'il persiste des signes de choc malgré le remplissage. La noradrénaline doit être utilisée en première intention, en visant une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg.
- En cas de dysfonction cardiaque, la Dobutamine peut être prescrite.
- Il faut associer une antibiothérapie de type pneumonie communautaire (à savoir des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) ou amoxicilline-acide clavulanique associées à des macrolides ou une fluoroquinolone) débutée rapidement.
- Le traitement symptomatique des défaillances d'organe doit être instauré.

2.5 Rebond et réinfection

Des phénomènes de rebond ont été décrits après rémission clinique et négativation des tests antigéniques et PCR, avec à 10 jours en moyenne apparition de nouveaux symptômes, souvent plus sévères avec des signes généraux et positivation des tests. La fréquence de ce phénomène n'est pas connue. Il a été rapporté après utilisation des antiviraux nirmatrelvir/ritonavir et molnupiravir, à J8 en général, sans que les patients ne nécessitent d'hospitalisation. Cela fait discuter la durée optimale de traitement. Ce rebond est observé aussi en dehors de tout traitement antiviral.

Les réinfections sont possibles, mais un délai de rémission de 8 à 12 semaines est requis pour parler de réinfection.

2.6 MISA : multisystem inflammatory syndrome in adults

Depuis le début de la pandémie, les symptômes et les syndromes générés par la COVID-19 sont en perpétuelle évolution. Après les premières descriptions chez l'enfant du syndrome inflammatoire multi-systémique, des cas ont été rapportés chez l'adulte.

MIS-A est une entité rare mais qui n'est pas suffisamment déclarée par les soignants. Son évolution est sévère et nécessite fréquemment la réanimation. Elle est plus fréquente dans certaines ethnies aux USA où elle touche plus les hispaniques et les afro-américains. Les décès sont plus fréquents que chez l'enfant.

La physiopathologie du MIS-A est encore inconnue. Il apparaît quelques jours à quelques semaines après la COVID-19. Fréquemment la PCR est négative et la sérologie positive suggérant un mécanisme post-infectieux.

2.6.1 Définition des cas

Chez tout patient > 21 ans, hospitalisé depuis 24 heures ou plus ou décédé et qui répond à la définition clinico-biologique suivante

1er. Critères cliniques

Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ apparue ≥ 24 heures avant l'hospitalisation ou dans les 3 premiers jours de l'hospitalisation (J3 sachant que le premier jour d'hospitalisation est retenu comme J0) avec au

moins un des critères cliniques suivants constatés lors des 3 premiers jours. Aucune autre maladie ne pouvant expliquer les symptômes.

a) Critères cliniques primaires

- Atteinte cardiaque sévère : myocardite, péricardite, anévrisme ou dilatation coronaire, insuffisance cardiaque gauche récente (FEVG < 50%), bloc A/V 2^{ème} ou 3^{ème} degré, tachycardie ventriculaire
- Eruption ET conjonctivite non purulente

b) Critères cliniques secondaires

- Signes ou symptômes neurologiques récents incluant l'encéphalopathie chez un patient sans anomalies cognitives connues, convulsions, signes méningés, neuropathie périphérique (incluant le syndrome de Guillain-Barré)
- Choc ou hypotension non attribuables au traitement médical (sédation, plasmaphérèse)
- Douleurs abdominales, vomissements ou diarrhée
- Thrombopénie (plaquettes < 150.000/ μ l)

2e. Critères biologiques

L'élévation des marqueurs de l'inflammation ET preuve de l'infection à SARS-CoV-2

- Élévation d'au moins deux des critères suivants : CRP, ferritine, IL-6, VS, procalcitonine
- RT-PCR ou TDR ou sérologie SARS-CoV-2 positive

2.6.2 Symptômes

Les patients adultes présentent une fièvre et au moins un des symptômes suivants

- Douleurs abdominales
- Conjonctivite non purulente (yeux injectés)
- Douleurs thoraciques
- Diarrhée
- Asthénie profonde
- Céphalées
- Hypotension artérielle
- Douleurs de la nuque
- Eruption cutanée et muqueuse
- Vomissements

2.6.3 Prise en charge

Par extrapolation avec Kawasaki de l'adulte et MIS-C, plusieurs molécules ont été utilisées sans qu'un protocole n'ait été bien défini. La prise en charge doit se faire obligatoirement en milieu hospitalier en réanimation médicale ou cardiologique

- Immunoglobulines
- Corticoïdes
- Aspirine
- Tocilizumab
- Anticoagulants

Le recours aux drogues inotropes positives, la ventilation mécanique et la circulation extra-corporelle a été utilisé dans les cas les plus graves

Le tableau 2 récapitule les formes cliniques et le traitement pharmacologique.

Tableau 4. Les formes cliniques et le traitement pharmacologique.

Formes légères (sans co-morbidités déséquilibrées)	Forme modérée	Forme sévère	Forme critique
Signalement +/- Prélèvement naso-pharyngé			
Pas d'hospitalisation	Pas d'hospitalisation obligatoire Hospitalisation en médecine si comorbidités sévères	Hospitalisation en médecine	Hospitalisation en réanimation
<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique au besoin - Paracétamol si fièvre ou douleur - Hydratation per os - Antitussifs si nécessaire - Traitement régulier des comorbidités - Paxlovid pour les patients à risque de formes graves - Isolement à domicile : éduquer patient - Donner Flyer/CAT - Isolement pendant 5 à 7 jours. - Surveillance quotidienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique - Hydratation - Anticoagulation prophylactique HBPM si hospitalisation ou facteurs de risque thrombo-embolique - Prise en charge des co-morbidités - Paxlovid pour les patients à risque de formes graves - Isolement pendant 5 à 7 jours - Surveillance quotidienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie visant une SpO2 > 92% - Décubitus ventral si besoin - Corticoïdes systématiques de 5 à 10 jours. - Anticoagulation prophylactique pendant tout le séjour hospitalier et jusqu'à la reprise d'une activité normale, ou curative si thrombose - Les anti IL6 pour les patients s'aggravant rapidement et avant J10 - Traitement symptomatique - Prise en charge des co-morbidités - Surveillance rapprochée 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie par MHC, OHD, VNI ou VMI - Décubitus ventral - Corticothérapie systématique pendant 10 jours - Les anti IL6 pour les patients non ventilés et pris en charge précocement - Anticoagulation préventive pendant toute la durée de séjour en réanimation et jusqu'à reprise d'une activité normale. Elle est curative si suspicion ou confirmation de MTE. - Antibiothérapie en cas de suspicion de surinfection bactérienne. - Prise en charge des comorbidités. - Prise en charge des défaillances d'organes.

III. Annexe

Annexe 1 : Interactions médicamenteuses

Annexe 1 : Interactions médicamenteuses avec le Paxlovid®

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
<i>Antiagrégants</i>			
Aspirine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Prasugrel	Diminution AUC 45% mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Clopidogrel	Diminution de l'activité antiagrégante mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Ticagrélor	Augmentation de l'exposition avec risque de saignement	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	
<i>Anticoagulants</i>			
Acenocoumarol, Warfarine	Amplitude de l'effet faible	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Surveillance de l'INR et adaptation éventuelle du traitement
Apixaban	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban avec majoration du risque de saignement	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Dabigatran	Pas de modifications significatives dans l'AUC ou la Cmax du dabigatran quand il est administré simultanément au ritonavir ; pas de modification du temps de thrombine.	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé ; la prudence est conseillée chez les insuffisants rénaux légers ou modérés	
Rivaroxaban	Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban par l'inhibiteur (augmentation AUC et Cmax de 153% et 53%) avec majoration du risque de saignement.	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Médicaments de l'angor et de l'insuffisance cardiaque

Ivabradine, Eplérénone	Risque de troubles du rythme cardiaque	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
------------------------	--	--

Antiarythmiques

Amiodarone, Flécaïne, Dronédarone, Propafénone, Quinidine	Risque de troubles du rythme cardiaque	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Digoxine	Amplitude d'interaction de 30 à 80%	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé

Antihypertenseurs

IEC/ARA2/Diurétiques	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Inhibiteurs calciques - sauf Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem	Selon le substrat	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Lercanidipine, Verapamil, Diltiazem		Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé
Bêta-bloquants -(Atenolol, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol - sauf Bisoprolol)	L'amplitude attendue est faible pour : Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol ainsi que pour Aténolol (élimination rénale)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Bisoprolol		Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)

Hypolipémiants

Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase	Très important pour la simvastatine	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé	Contre-indication de l'utilisation de la lovastatine et de la simvastatine avec le Nirmatrelvir/Ritonavir (RCP)
Lomitapide	Augmentation de l'exposition d'un facteur 27 avec les inhibiteurs puissants	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Antipsychotique			
Clozapine	Risque d'allongement du QTc	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Quétiapine	Augmentation de l'exposition d'un facteur 6,5	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	

Antidépresseurs

ISRS/IRSNa/Mirtazapine/Mianserine	Variation de l'exposition de 10 à 50% selon les molécules non cliniquement pertinente	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Tricycliques/IMAO		Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)

Anxiolytiques et apparentés

Midazolam oral, Diazepam, Clorazepate, Estazolam	Augmentation de l'exposition d'un facteur 10 à 25, risque de dépression respiratoire	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Alprazolam	Augmentation de l'exposition d'un facteur 2 à 3, risque de dépression respiratoire	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)
Zolpidem, Zopiclone	Faible amplitude attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé

Médicaments anticonvulsivants

Carbamazépine	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Phénobarbital	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Phénytoïne	Risque d'échec du traitement antiviral	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)
Valproate	Faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Lamotrigine	Risque de diminution des concentrations de lamotrigine mais faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Levetiracétam	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé

Immunosuppresseurs

Tacrolimus	Augmentation de l'exposition au tacrolimus en moyenne d'un facteur 40	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administer 1/8ème de la dose journalière (DJ) en tacrolimus le 1er jour du traitement par Nirmatrelvir/Ritonavir et reprise 1/2 dose le matin à J6 puis 3/4 de dose à J7 puis reprise à J8 à la posologie préalable au traitement antiviral. Alternative pour les patients à faible risque immunologique : Initiation du Nirmatrelvir/Ritonavir 12h après la dernière prise de tacrolimus et reprise 24h après la dernière dose du traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
Ciclosporine	Augmentation de l'exposition à la ciclosporine en moyenne d'un facteur 8	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administer 1/5 de la dose journalière (DJ) les jours de traitements par Nirmatrelvir/Ritonavir. La reprise se fera à 1/2 DJ à J6 puis 3/4 de la DJ à J7 puis reprise à J8 à la posologie préalable au traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
Everolimus	Augmentation de l'exposition à l'everolimus en moyenne d'un facteur 15	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administer 1/8 de la dose journalière (DJ) à J1, J3 et J5 puis reprise à la posologie préalable au traitement antiviral à J7. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
Sirolimus	Augmentation de l'exposition au sirolimus en moyenne d'un facteur 11	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Administer 1/8 de la dose journalière (DJ) à J1, J3 et J5 puis reprise à la posologie préalable au traitement antiviral à J7. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.
Acide Mycophénolique (sel sodique ou mycophénolate)	Diminution de l'exposition en acide mycophénolique: Amplitude d'effet faible	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Si le traitement par acide mycophénolique est nécessaire, le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible.
Prednisone	Augmentation de l'exposition à la prednisone : faible amplitude d'effet attendue	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste d'organe et du pharmacologue	Le maintien de la posologie de l'immunosuppresseur est possible. Au besoin, une adaptation de la posologie avec réduction d'un tiers de la DJ de la prednisone peut être proposée.

Médicaments anticancéreux

Médicaments cytotoxiques	Selon la voie métabolique : potentiellement important pour certains substrats forts : Vincristine, Vinblastine : risque de neutropénie et de neurotoxicité	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament, Les cures de chimiothérapies devraient être décalées à l'issue du traitement antiviral a fortiori dans le cadre d'un épisode infectieux en cours	
Médicaments de thérapies ciblées orales suivants : Abemaciclib, Axitinib, Bosutinib, Cobimetinib, Crizotinib, Encorafenib, Erlotinib, Gefitinib, Ibrutinib, Nilotinib, Olaparib, Palbociclib, Pazopanib, Sunitinib...) sauf situations particulières ci-dessous.	Augmentation de l'exposition qui peut être importante selon le caractère substrat des médicaments	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament associé	Des attitudes thérapeutiques sont proposées pour plusieurs thérapies ciblées dans les RCP. A nouveau, la prise d'un avis spécialisé auprès de l'oncologue et du pharmacologue peut permettre une adaptation du traitement de manière sûre durant la période de traitement antiviral.
Venetoclax	Risque de syndrome de lyse tumorale	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Afatinib, Alectinib, Binimétinib, Cabozantinib, Imatinib, Osimertinib, Sorafenib, Trametinib	Augmentation de l'exposition de 26 à 40%	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Tamoxifène	Faible amplitude attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Apalutamide, Enzalutamide	Risque de perte de réponse antivirale	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Médicaments de pneumologie

Béta-2 mimétique inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Corticoïdes inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Sildénafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil	Augmentation de l'exposition	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Bosentan	Augmentation de l'exposition d'un facteur 5 à l'équilibre	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antalgiques et anti-inflammatoires non opiacés

Aspirine, Paracétamol, Ibuprofène, Diclofenac, Naproxène, Ketoprofène	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Colchicine	Risque toxique en cas d'accumulation	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)

Antalgiques opiacés

Codéine, Tramadol, Buprénorphine	Interactions de faible amplitude attendues	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Fentanyl	Possible augmentation de l'exposition en quelques jours avec signes de sur-exposition chez les patients et risque de dépression respiratoire	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)
Méthadone	Possible diminution de l'exposition en méthadone	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Morphine	Augmentation possible de l'exposition au M6G et M3G (induction de leur formation)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Oxycodone	Augmentation de l'exposition de l'ordre de 90%	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (Avis d'experts)

Antibactériens

Aminosides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Bêta-lactamines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Fluoroquinolones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Fosfomycine	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Glycopeptides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Oxazolidinones	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Polymyxines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé
Sulfamides	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé

Tetracyclines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Macrolides - sauf Erythromycine	Augmentation attendue des concentrations de certains macrolides (clarithromycine)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé
Erythromycine	Augmentation possible de l'exposition à l'erythromycine et troubles du rythme	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antituberculeux

Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Rifampicine	Forte diminution des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Rifabutine	Possible baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir. Augmentation de l'exposition en rifabutine en moyenne d'un facteur 4	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antifongiques

Echinocandines	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Fluconazole, Isavuconazole, Itraconazole, Posaconazole	Augmentation modérée de l'exposition au Nirmatrelvir/Ritonavir (39% avec l'itraconazole)	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Voriconazole	Diminution de l'exposition au voriconazole de 39%. Légère augmentation des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue.	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Antirétroviraux

Inhibiteurs de protéases boostées (Daranavir/r, Atazanavir/r, Lopinavir/r)	Augmentation de l'exposition des inhibiteurs de protéase	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Monitoring des événements indésirables (gastro-intestinaux pour le ritonavir)
Inhibiteurs d'intégrase (Raltégravir, Dolutégravir, Bictégravir, Cabotégravir)	Faible amplitude d'interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Névirapine, Efavirenz, Etravirine	Baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir possible. Une modification de la pharmacocinétique du substrat n'est pas attendue	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Doravirine	Augmentation de l'exposition à la doravirine en moyenne d'un facteur 3,5	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Rilpivirine	Impact vraisemblablement modéré mais risque possible d'allongement du Qtc	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé
Maraviroc	Augmentation de l'exposition du maraviroc	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Tenofovir	Augmentation de l'exposition au tenofovir attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine)	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Anti-VHC

Sofosbuvir/ Velpatasvir		Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Glécaprévir/Pibrentasvir	Forte augmentation de l'exposition à au glécaprévir/pibrentasvir attendue. Elévation des enzymes hépatiques associée au surdosage de glécaprévir	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	
Voxaliprevir	Augmentation de l'exposition du voxaliprevir attendue, possible élévation des enzymes hépatiques	Paxlovid non-recommandé avec ce médicament (Avis d'experts)	

Anti-herpes, Anti-CMV

Aciclovir/valaciclovir	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	
Ganciclovir/valganciclovir	Aucune interaction attendue	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	

Autres médicaments

Hormones thyroïdiennes	Diminution de l'exposition aux hormones thyroïdiennes si traitement de l'antiviral supérieur à 5 jours	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Surveillance clinique et biologique de l'équilibre thyroïdien
Contraceptifs hormonaux, quelle que soit la voie d'administration	Diminution des concentrations en contraceptif hormonal	Paxlovid autorisé avec maintien du médicament associé	Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de l'antiviral
Dérivés de l'ergot de seigle	Risque d'ergotisme	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (RCP)	
Domperidone	Augmentation importante de l'exposition de la domperidone. Risque de trouble du rythme.	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	
Naloxegol	Augmentation importante de l'exposition du Naloxegol.	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament	

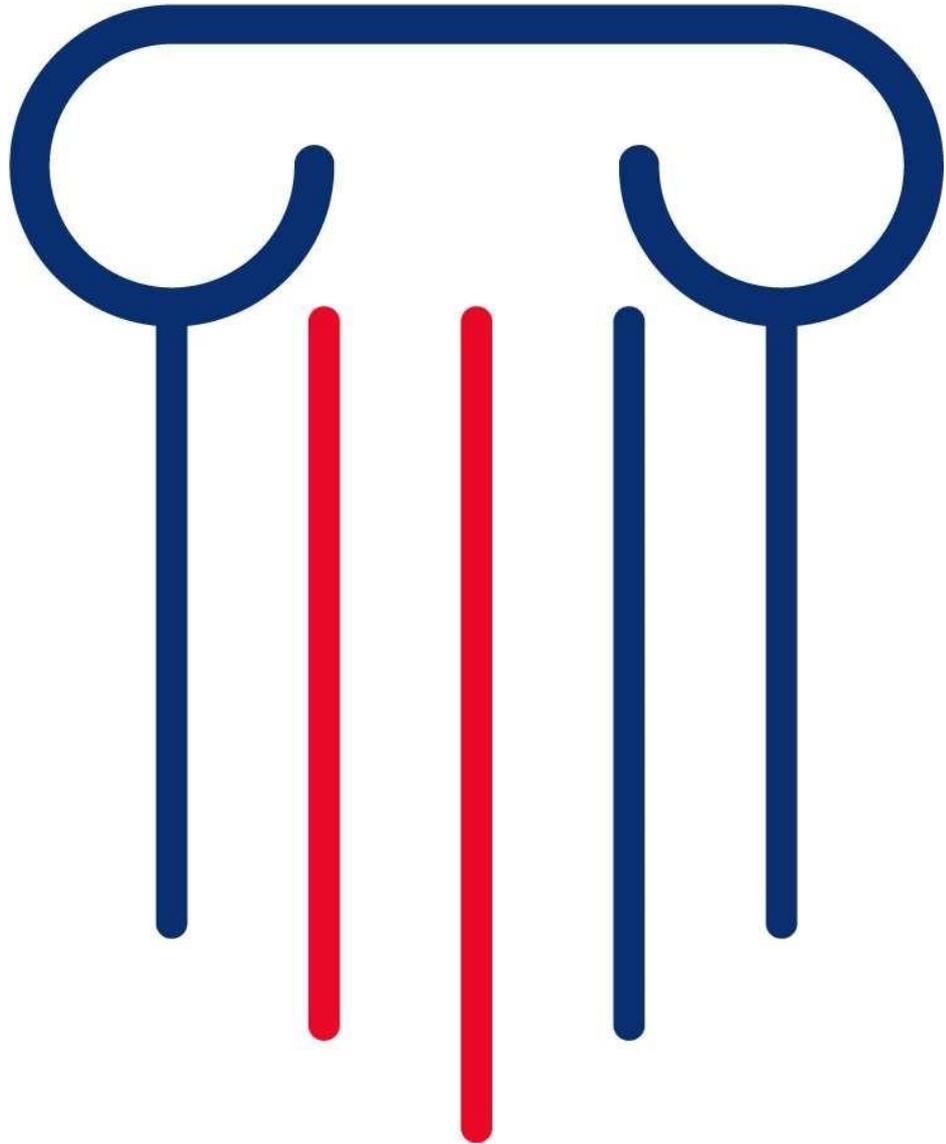
IV. Références

1. <https://www.cebm.net/COVID-19/what-is-the-evidence-to-support-the-2-metre-social-distancing-rule-to-reduce-COVID-19-transmission/>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/holidays.html>
3. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/holidays.html>
4. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/12879/EMCDDA%20COVID-19%20update_1_23032020_FR.pdf
5. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> (Updated on March 19, 2020).
6. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1302661/retrieve>
7. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. European Centre for Disease Prevention and Control (Updated on September 11, 2020). <https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19/latest-evidence/diagnostic-testing>
8. Food and drug administration, FAQs on Testing for SARS-CoV-2. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-COVID-19-and-medical-devices/faqs-testing-sars-cov-2>
9. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. Clin Chem. 2020 Jan 31. pii: hvaa029. doi: 10.1093/clinchem/hvaa029. (Epub ahead of print).
10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020; 25:2000045.
11. Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand. Diagnostic detection of novel coronavirus 2019 by real time RT-PCR. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/conventional-rt-PCR-followed-by-sequencing-for-detection-of-ncov-rirl-nat-inst-health-t.pdf> (Updated on January 23, 2020).
12. Institut Pasteur. Protocol: real-time RT-PCR assays for the detection of SARS-CoV-2. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-PCR-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteurparis.pdf> (Updated on March 2, 2020).
13. CDC Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), updated as of April 29, 2020 - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382:727-33.];
16. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clinica Chimica Acta. 2020 ; 505 :172-5.
17. Michael J. Loeffelholz and Yi-Wei Tang, Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art, Emerging Microbes & Infections, 2020.
18. Bo Diao, Kun Wen, Jian Chen, Yueping Liu, Zilin Yuan, Chao Han et al., Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein, medRxiv, 2020.
19. https://www.corisbio.com/pdf/Products/SARS-COVID-19_20200326_3.pdf
20. Bicheng Zhang*, Xiaoyang Zhou*, Chengliang Zhu*, Fan Feng, Yanru Qiu, Jia Feng et al., Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19, medRxiv, 2020.
21. Michael P. Motley et al, Review of Viral Testing (Polymerase Chain Reaction) and Antibody/Serology Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 for the Intensivist. Crit Care Explor. 2020 Jun; 2(6): e0154.
22. Hafsa A et al, Recent Advances in Molecular diagnosis curbing the COVID-19. Int J Infect Dis . 2020 Aug;97:322-325.
23. AT Xiao et al, False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence J Med Virol . 2020 Apr 9;10.1002/jmv.25855.
24. Stratégie et modalités d'isolement Avis n°9 du Conseil scientifique COVID-19 (France) 3 Septembre 2020
25. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344

26. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Haute Autorité de santé – mai 2020 – ISBN
27. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2 Haute Autorité de santé – octobre 2020– ISBN
28. Peñarrubia L, Ruiz M, Porco R, Rao S, and all. Multiple assays in a real-time RT-PCR SARS-CoV-2 panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak *Int J Infect Dis.* 2020 Aug; 97: 225–9.
29. Gao J, Quan L. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection. *Med Sci Monit.* 2020 Dec 17;26:e928552.
30. COVID-19: à la recherche des anticorps protecteurs. *Nau JY. Rev Med Suisse* 2020; 16.:1220-1
31. Herpe G, Lederlin M, Naudin M et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia in France. *Radiology.* 2020 Sep 1:202568. doi: 10.1148/radiol.2020202568
32. Baicry F, Le Borgne P, Fabacher T et al. Patients with Initial Negative RT-PCR and Typical Imaging of COVID-19: Clinical Implications. *J Clin Med.* 2020;9:3014. doi: 10.3390/jcm9093014
33. Jalaber C, Revel MP, Chassagnon G et al. Role of upfront CT pulmonary angiography at admission in COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2020;196:138-140. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.037
34. Bompard F, Monnier H, Saab I et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56:2001365. doi: 10.1183/13993003.01365-2020
35. Guide parcours patient suspect confirmé ou COVID-19 réponse rapide synthèse novembre 2020 (INEAS)
36. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al; **Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines.** *Thromb Haemost* 2020;120(06):937–948
37. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: **Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.** *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865.
38. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. **COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review.** *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950–2973
39. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. **Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum.** *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(01):72–81
40. Watson RA, Johnson DM, Dharia RN, Merli GJ, Doherty JU. **Anticoagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: a best practices quality initiative across a large health system.** *Hosp Pract (1995)* 2020. Doi: 10.1080/21548331.2020.1772639
41. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. **Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report.** *Chest* 2020 Sep;158(3):1143-1163.
42. Gerotziakas GT, et al. **Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine.** *Thromb Haemost.* 2020. PMID: 329208
43. Spyropoulos AC, Anderson FA, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH; et al. (2011). **"Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE"**. *Chest.* 140 (3): 706–14.
44. I(Hostler DC, Marx ES, Moores LK, Petteys SK, Hostler JM, Mitchell JD, Holley PR, Collen JF, Foster BE, Holley ABMPROVE Bleeding Risk Score Calculator (February 2016). "Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score". *Chest.* 149 (2): 3729
45. **Spyropoulos AC,** Lipardi C, Xu J, Lu W, Suh E, Yuan Z, Levitan B, Sugarman C, De Sanctis Y, Spiro TE, Barnathan ES, Raskob GE Improved Benefit Risk Profile of Rivaroxaban in a Subpopulation of the MAGELLAN Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec; 25:1076029619886022
46. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19; A Meta-analysis. *JAMA* October 6, 2020 Volume 324, Number 13
47. Les corticostéroïdes pour le traitement de la COVID-19 WHO/2019nCoV/Corticosteroids/2020.1
48. Ignacio Martin-Loeches, Antoni Torres. Corticosteroids for CAP, influenza and COVID-19: when, how and benefits or harm? *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200346
49. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N engl j med* 384;8 nejm.org February 25, 2021
50. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.20167932>. this version posted September 3, 2020. The copyright holder for this preprint.(which was not certified by peer review) is the author/funder,

who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY-NC-ND 4.0 International license.

51. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>.
52. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/3/872/475154/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-on>
53. Practice Guidance for Vascular Complications in Patients with COVID-19 Gerotziafas et al. Thrombosis and Haemostasis Vol. 120 No. 12/2020 © 2020. Thieme.
54. <https://www.cdc.gov/mis/mis-a.html>
55. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. MMWR / October 9, 2020 / Vol. 69 / No. 40.-1450-6
56. X. Boulu, C. Brault, A. Chan Sui Ko, A. Dernoncourt, J. Schmidt, J. Maizel, P. Duhaut. Maladie de Kawasaki de l'adulte post-COVID 19 avec insuffisance circulatoire : à propos d'un cas. La Revue de médecine interne 42 (2021) A95–A206
57. A. Maczyta, J. Zordan, J. Despres, X. Boumaza, M. Godart, F. Guinard-Brun, D. Bonnet, G. Pugno, L. Alric. Forme rare de maladie de Kawasaki post-SARS-CoV-2, avec orchite et pancréatite, chez un adulte. La Revue de médecine interne 42 (2021) A95–A206
58. Sheila Shaigany, Marlis Gnirke, Allison Guttman, Hong Chong, Shane Meehan, Vanessa Raabe, Eddie Louie, Bruce Solitar, Alisa Femia. An adult with Kawasaki like multisystem inflammatory syndrome : associated with COVID-19.
59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9)



© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)
Site Internet : <http://www.ineas.tn>