

Diabète

cardiologie

Virologie

Néphrologie

Diagnostic

ORL

Economie

Immunologie

Spiritualité

Société

Z

Soins-Intensifs

Pneumologie

Gériatrie

COVID 19

Grossesse Traitements

Economie

Coagulation

Epidémiologie

Ethique

Santé mentale

Neurologie

Hématologie

Dermatologie

Anesthésie

Médecine générale

Néonatalogie

Pays émergents

Oncologie

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. HOUSSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEUVYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

## ÉDITION

► Louvain Medical asbl,  
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles  
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80  
isabelle.istasse@uclouvain.be  
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil  
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef  
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 110 € ;  
pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse  
suivante : [www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi  
qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

## RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : [jean.pierre.felix@skynet.be](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et  
médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de  
Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent  
être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans  
autorisation préalable écrite de la rédaction.

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,  
des Médecins anciens étudiants,  
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission  
d'Enseignement Continu Universitaire

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

NUMÉRO SPÉCIAL  
COVID-19 MAI/JUIN 2020

## ÉDITORIAL

Edition spéciale COVID-19 : une formidable mobilisation rédactionnelle

Cédric Hermans ..... 221

## ANESTHÉSIE

Patient COVID-19 et anesthésie

Chloé Damman, Guillaume Lemaire, Fabienne Roelants ..... 222

## BIOLOGIE ET TECHNOLOGIES MOLÉCULAIRES APPLIQUÉES

Méthodes diagnostiques du COVID-19

Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani,  
Mostafa Bentahir ..... 228

## CARDIOLOGIE

Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19

Christophe Scavée, Agnès Pasquet, Christophe Beauloye ..... 236

## DERMATOLOGIE

Manifestations cutanées associées au COVID-19

Marie Baeck, Caroline Peeters, Marie Cuvelier, Laetitia Fameree, Evelyne Harkemanne,  
Fanny Ickx, Margaux Mairlot, Marine Matthews, Nina Nielens, Laura Nobile,  
Romane Thirion, Anne Herman ..... 247

## DIABÉTOLOGIE

COVID-19 et diabète

Laura Orioli, Michel P. Hermans, Vanessa Preumont, Audrey Loumaye, Jean-Paul Thissen,  
Orsalia Alexopoulou, Raluca Furnica, Maria-Cristina Burlacu, Dominique Maiter,  
Jean-Cyr Yombi, Bernard Vandeleene ..... 252

# SOMMAIRE

NUMÉRO SPÉCIAL  
COVID-19 MAI/JUIN 2020

## ÉTHIQUE

### L'éthique sous le feu de la crise épidémique : Concrétisation locale d'une démarche pour gérer les admissions hospitalières aux Soins Intensifs

Olivier Descamps, Pierre Henin, Pierre Hanotier, Francois-Xavier Lens,  
Jean-Paul Meurant, Michèle Pieterbourg, Sébastien Loix, Vanessa Wauters,  
Isabelle Reusen ..... 258

## GÉRIATRIE

### Une unité de soins gériatrique dédiée aux patients âgés atteints de « COVID-19 »

Isabelle Gilard, Isabelle De Brauwer, Pascale Cornette ..... 265

## HÉMATOLOGIE ADULTE

### COVID et maladies du sang

Violaine Havelange, Ines Dufour, Juliette Raedemaeker, Fabio Andreozzi,  
Géraldine Verstrate, Sarah Bailly, Xavier Poiré, Marie-Christiane Vekemans ... 269

## HÉMOSTASE

### COVID-19 : Une maladie thrombotique ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert ..... 277

## MÉDECINE GÉNÉRALE

### COVID-19 et médecine générale

Cassian Minguet ..... 283

## MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

---

### COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2

Julien De Greef, Lucie Pothén, Halil Yildiz, William Poncin, Gregory Reychler,  
Sarah Brilot, Sophie Demartin, Eugénie Lagneaux, Raphaël Lattenist,  
Jeanne Lux, Guillaume Pierman, Geoffroy Vandercam, Silvio Wallemacq,  
Anaïs Scohy, Alexia Verroken, Benny Mwenge, Giuseppe Liistro, Antoine Froidure,  
Charles Pilette, Leïla Belkhir, Jean-Cyr Yombi ..... 290

## NÉONATOLOGIE

---

### COVID-19 : synthèse de la situation actuelle en néonatalogie

Julien Toulmonde, Olivier Danhaive, Nancy Laval, Fiammetta Piersigilli ..... 302

## NÉPHROLOGIE

---

### COVID-19, rein et maladies rénales

Johann Morelle, Arnaud Devresse, Nathalie Demoulin, Valentine Gillion, Eric Goffin,  
Nada Kanaan, Laura Labriola, Michel Jadoul ..... 308

## NEUROLOGIE

---

### Implications neurologiques de l'infection à SARS-CoV-2

Pietro Maggi, Antoine Guilmot, Sofia Maldonado Sloopjes, Caroline Huart,  
Bernard Hanseeuw, Thierry Duprez, Julien De Greef, Leïla Belkhir, Jean Cyr Yombi,  
Adrian Ivanoiu, Vincent van Pesch ..... 312

## OBSTÉTRIQUE

---

### Grossesse et COVID-19

Corinne Hubinont, Frédéric Debieve, Pierre Bernard ..... 315

## ONCOLOGIE MÉDICALE

---

### L'ONCOVID, ou comment ne pas nuire

Alice Kalantari, Jean-Pascal Machiels, Cédric Van Marcke ..... 321

# SOMMAIRE

NUMÉRO SPÉCIAL  
COVID-19 MAI/JUIN 2020

## OTORHINOLARYNGOLOGIE

---

### Plaintes ORL liées au COVID-19

Caroline Huart, Karl Le Bras, Caroline de Toeuf, Naima Deggouj,  
Philippe Rombaux ..... 324

## PAYS ÉMERGENTS

---

### L'épidémie de SARS-CoV-2 en Afrique Sub-Saharienne, questions, craintes et espoir

Ella Larissa Ndoricympaye, Joseph Tuyishimire, Sophie Vanwambeke, Léon Mutesa,  
Elias Nyandwi, Nadine Rujeni, Jean-Paul Coutelier ..... 330

## PNEUMOLOGIE

---

### Immunité et COVID-19 : état des lieux, vers une médecine de précision ?

Thomas Planté-Bordeneuve, Antoine Froidure, Charles Pilette ..... 337

## PSYCHIATRIE

---

### Ce que la pandémie fait à la psychiatrie : sommes-nous entrés dans une psychiatrie de guerre ?

Gérald Deschietere, Alain Luts, Wolfgang Schuller, Jean-Philippe Heymans,  
Nausica Germeau, Geneviève Cool, Philippe de Timary, Laurie Nizet ..... 344

### Interventions psychologiques dans les unités COVID

Leila Rokbani, Julie Saussez, Pauline Chauvier, Céline Baurain, Nathalie Chatelle,  
Florence Chanteux, François Hocepied, Kevin Wagemans, Philippe de Timary,  
Geneviève Cool ..... 349

### Hommage aux infirmier(e)s, hommage aux travailleurs de la santé

Philippe de Timary, Geneviève Cool, le service de psychiatrie adulte, le secteur de  
psychologie des cliniques universitaires Saint-Luc ..... 354

## PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILÉ

---

### La grande menace : le COVID-19 et l'angoisse des jeunes

Emmanuel de Becker ..... 355

## RADIOLOGIE

---

### **Imagerie thoracique du COVID-19**

Amin Mahsouli, Melissa Grillo, Nadia Amini, Souad Acid, Emmanuel Coche,  
Benoît Ghaye ..... 360

### **Illustration reprenant le trajet malheureux d'un patient ayant été infecté par le SARS-CoV2**

Marin Halut, Emmanuel Coche ..... 368

## SOCIÉTÉ

---

### **Le (dé-) confinement, un enjeu humain et sociétal :**

#### **Focus sur l'impact de « l'infodémie » de COVID-19 en Belgique francophone**

Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Alexandre Heeren, Nathan Gurnet,  
Grégoire Lits ..... 369

### **Quelques enseignements sur les impacts sociaux et économiques de la stratégie de réponse à la pandémie du coronavirus en Belgique**

Emilie Banse, Alix Bigot, Christian De Valkeneer, Vincent Lorant, Olivier Luminet,  
Pablo Nicaise, Pierre Smith, Sandy Tubeuf, Amélie Wuillaume ..... 375

## SOINS INTENSIFS

---

### **Prise en charge aux soins intensifs des patients pour insuffisance respiratoire liée au COVID-19**

Christine Collienne, Diego Castanares-Zapatero, Matvei Apraxine, Christophe Beauloye,  
Antoine Capes, Thomas Castelein, Charlotte Debaille, Mélanie Dechamps,  
Ludovic Gérard, Philippe Hantson, Luc-Marie Jacquet, Virginie Montiel, Sophie Pierard,  
Joao Pinto Peireira, Arnaud Robert, Olivier Van Caenegem, Adil Wiart,  
Pierre-François Laterre, Xavier Wittebole ..... 383

## SPIRITUALITÉ

---

### **L'humain n'est pas une tomate qui peut pousser hors-sol**

Guibert Terlinden ..... 390

## Édition spéciale COVID-19 : une formidable mobilisation rédactionnelle



Cette édition « spéciale » du Louvain Médical mérite plus que jamais son appellation. Suscitée par une crise sanitaire mondiale brutale et inattendue, elle était imprévue. Son projet s'est rapidement muté en réalité. Elle s'est concrétisée dans l'urgence, grâce à la mobilisation rapide et exceptionnelle de dizaines d'auteurs d'horizons variés.

En tant que rédacteur en chef, je ne peux qu'exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude aux collègues qui, en plein milieu de la crise, ont accepté de se mobiliser et de se consacrer à la rédaction d'articles de qualité.

Il ne s'agit pas seulement des équipes en première ligne telles que l'inféctiologie et les soins intensifs mais de multiples disciplines directement ou indirectement impactées par la crise et sa gestion quotidienne. Telle est la richesse de cette édition spéciale qui de façon holistique aborde les multiples manifestations, observations, conséquences et leçons de la crise sur le plan médical et sociétal.

Plus de 10.000 publications scientifiques ont été générées pendant la crise et sont quasi toutes en libre accès via PubMed. Le Louvain Médical n'a pas la prétention et le prestige des revues internationales qui ont rivalisé pour la primeur de certaines publications, parfois acceptées dans la précipitation au détriment de la qualité.

Cette édition a d'autres atouts. Elle est le témoin de l'immense capacité de mobilisation d'une institution et de ses collaborateurs, face à une crise sans précédent. Au-delà des soins apportés aux patients et au soutien de leurs proches, les équipes n'ont eu de cesse que de lire, apprendre, comprendre, analyser, et collecter les données liées au COVID-19. C'est le formidable résultat de cette expérience accumulée sur le terrain et de la littérature percolée sans relâche au cours des dernières semaines qui est ici partagé et qui alimente le contenu de ce Louvain Médical. C'est aussi la preuve qu'une institution universitaire et académique telle que les Cliniques universitaires Saint-Luc, leurs partenaires et l'UCLouvain peuvent affronter une crise avec succès mais aussi et surtout en partager, à travers une revue scientifique locale de qualité, l'expérience et les leçons. Cette édition reflète également l'énorme atout des équipes de cumuler des compétences cliniques et académiques.

Certes, certains aspects de la crise ne sont pas abordés et des données doivent encore être confirmées. Cette édition spéciale a toutefois le mérite d'exister et d'offrir une synthèse précoce et large de cette crise.

Si à ce jour, la situation sanitaire semble s'améliorer, l'avenir demeure incertain et l'ombre de nouvelles vagues n'est pas écartée. Si telle était l'évolution, les multiples messages accumulés dans cette édition seraient autant d'atouts pour affronter au mieux et plus efficacement un ressaut de la pandémie.

Cette édition est riche d'enseignements spécifiques à certaines disciplines ou généraux concernant notre système de santé, notre société et notre façon de vivre auxquels le Louvain Médical peut avoir l'ambition d'apporter sa contribution.

Professeur Cédric Hermans  
Rédacteur en chef

# #ClapAndAct : campagne nationale de récolte de fonds au profit d'hôpitaux académiques belges

Une initiative de la Fondation Saint-Luc,  
fondation maison des Cliniques universitaires Saint-Luc



## UNE PREMIÈRE EN BELGIQUE !

Pour faire face à la crise du COVID-19 et à l'initiative de la Fondation Saint-Luc, 1er mécène privé des Cliniques universitaires Saint-Luc, 5 hôpitaux académiques belges se sont unis, rejoints par 2 hôpitaux partenaires en réseau des Cliniques universitaires Saint-Luc. Il s'agit des Cliniques universitaires Saint-Luc, de l'UZ Brussel, de l'Hôpital Erasme, de l'UZA, du CHU de Liège, de la Clinique Saint-Jean et de la Clinique Saint-Pierre Ottignies. Rassemblés sous le label #ClapAndAct, ces hôpitaux ont, dès le début de la crise, fait appel à la générosité du grand public afin de pouvoir répondre à des besoins urgents sur le terrain, mais aussi pour les aider à assurer leurs missions de recherche et d'innovation, notamment dans le domaine des maladies infectieuses. Cette crise sanitaire sans précédent met en effet à mal leurs activités à court et moyen terme.

## APPLAUDIR ET AGIR...

Afin de soutenir les hôpitaux de la campagne, les citoyens ont été invités à renforcer l'impact de leurs applaudissements de 20 heures en faisant un don via le site internet [www.clapandact.be](http://www.clapandact.be). Sur cette plateforme, le donateur potentiel était amené à soutenir l'hôpital de son choix.

L'appel de ces institutions de soins a été largement entendu, tant par des mécènes privés que par des entreprises. Rien que pour les Cliniques universitaires Saint-Luc, le compteur de récolte de fonds de la Fondation Saint-Luc affichait 2.170.153 euros (au 20 mai 2020). Un montant obtenu en un peu plus de 8 semaines. Il s'agit là d'un incroyable résultat !

Derrière ce montant se cache la générosité de plus de 1.640 personnes et entreprises. Des sociétés comme, par exemple, le Groupe GBL et BNP Paribas Fortis ont marqué cette initiative d'un geste fort de soutien ! Mais également la régie publicitaire belge Clear Channel qui a offert une importante visibilité nationale à la campagne grâce à la diffusion, durant 15 jours, de visuels de #ClapAndAct sur 207 écrans digitaux, avec une audience potentielle dépassant les 17 millions de personnes.

Des artistes et personnalités reconnus tels que Pierre Marcolini et Stéphane De Groodt ont eux aussi soutenu la campagne #ClapAndAct.

## DES PROJETS DE RECHERCHE POUR MIEUX COMPRENDRE ET TRAITER LE COVID-19

Les sommes collectées par chacune des institutions de soins « associées » dans la campagne sont utilisées en fonction des besoins spécifiques propres aux différents hôpitaux. Pour les Cliniques universitaires Saint-Luc plus spécifiquement, l'argent reçu a permis d'apporter, en situation d'urgence, une aide directe sur le terrain.

Des automates pour les soins intensifs et autres unités de soins ont également été financés, destinés à l'automatisation de la préparation des médicaments à administrer aux patients. Ou encore une recherche dans le domaine de la dermatologie, qui a permis de comprendre le lien indirect entre le COVID-19 et un nombre important de cas d'engelures.

Les dons permettront également de mener des travaux de recherche en lien avec le COVID-19, et certains en partenariat avec l'UCLouvain. Parmi eux, une étude sur l'hydroxychloroquine visant à établir une corrélation entre l'efficacité éventuelle de ce traitement, l'éradication du portage du virus, et les concentrations du médicament dans le sang.

D'autres projets de recherche clinique en lien avec le COVID-19 sont par ailleurs en cours d'acceptation pour un financement auprès de la Fondation Saint-Luc.

Pour plus d'information sur l'ensemble des projets qui bénéficient du soutien de la Fondation Saint-Luc, contactez Tessa Schmidburg, Secrétaire générale de la Fondation (tessa.schmidburg@uclouvain.be ou au 02 764 15 23).

## **BON À SAVOIR !**

### **#CLAPANDACT : UNE CAMPAGNE FINANCÉE GRÂCE AU MÉCÉNAT D'ENTREPRISES !**

La campagne nationale de récolte de fonds #ClapAndAct a pu voir le jour à l'initiative de la Fondation Saint-Luc, et en partenariat pro bono, à titre gracieux, avec les agences de communication de renom EMAKINA et WIDE.

## **LES CHIFFRES CLÉS DE LA CAMPAGNE #CLAPANDACT (AU 10 MAI 2020)**

- 4,9 millions de contacts audience presse
- 500 contacts presse
- 867.000 personnes touchées sur Facebook
- 33.443 visiteurs sur [www.clapandact.be](http://www.clapandact.be)
- Plus de 6.500 'clics' vers les pages des différents hôpitaux

## **VOUS AUSSI, SOUTENEZ LA FONDATION SAINT-LUC, FAITES UN DON !**

Fondation Saint-Luc : IBAN : BE41 1910 3677 7110 – BIC : CREGBEBB

En communication : « Don – Louvain Médical »

[www.fondationsaintluc.be](http://www.fondationsaintluc.be)



# **#CLAPANDACT**

**Transformez  
vos applaudissements en dons !**

# Patient COVID-19 et anesthésie

Chloé Damman, Guillaume Lemaire, Fabienne Roelants

## COVID-19 patients and anesthesia

In March 2020, the COVID-19 outbreak enforced the initiation of the Hospital Emergency Plan in Belgian hospitals. The anesthesiology department of the Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) was invited to develop strategies designed to adapt the workflow at an ever increasing pace and ensure an optimal provision of care.

Among these strategies was the reorganization of the operating room and maternity department, along with their respective staff, introduction of personal protective equipment, formulation of guidelines for anesthetic management, as well as simulation exercises in order to train and prepare staff.

These measures were deemed necessary in order to assure the quality of care and reduce the risk of transmission to other patients or healthcare workers.

### KEY WORDS

COVID-19, anesthesia, organization, protection, research

L'épidémie de COVID-19 a entraîné en mars 2020 le déclenchement du Plan d'Urgence Hospitalier (PUH) dans les hôpitaux belges. Le service d'anesthésiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) a mis en place une série de mesures pour adapter son flux de travail à la situation tout en assurant la continuité des soins. Cela a inclus une réorganisation du bloc opératoire, de la maternité et de leurs équipes, l'introduction d'équipement de protection personnel, la réalisation et la mise en application de protocoles pour la prise en charge anesthésique, et enfin l'organisation de séances de simulation pour former le personnel et mieux préparer les équipes.

Ces mesures sont nécessaires pour assurer la qualité des soins, mais également diminuer le risque de contamination des autres patients et du personnel soignant.

## INTRODUCTION

L'épidémie de COVID-19 a forcé les hôpitaux belges et européens à s'adapter et à réorganiser leurs services pour faire face à une demande de soins accrue. Le service d'anesthésiologie des CUSL a développé une stratégie d'adaptation autour de quatre grands axes : protéger les équipes soignantes, les patients, et assurer la continuité et la qualité des soins.

## ORGANISATION DES RESSOURCES HUMAINES

Le SARS-CoV-2 est le virus ARN responsable du COVID-19. Il se transmet de façon directe et indirecte au contact des muqueuses via les gouttelettes des sécrétions respiratoires aérosolisées dans l'air (1). Le personnel travaillant en salle d'opération est particulièrement exposé lors de l'instrumentation des voies aériennes. L'intubation trachéale, la ventilation (invasive et non-invasive), la trachéotomie, les manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire, la bronchoscopie, l'aspiration trachéale ou encore la chirurgie thoracique (2,3) sont potentiellement très contaminantes.

La période d'incubation moyenne varie de 1 à 14 jours avec une médiane à 5 jours (3). Afin de limiter la propagation du virus au sein des soignants dans le cas où un membre serait contaminé et porteur, une première mesure consiste à scinder l'équipe en plusieurs groupes qui ne se croisent jamais et qui travaillent en alternance. Cette stratégie permet d'assurer la continuité et la qualité des soins tout en minimisant l'exposition des soignants.

## ORGANISATION DU QUARTIER OPÉRATOIRE

L'isolement du patient COVID-19 (suspecté, avéré, ou considéré comme tel jusqu'à preuve du contraire), doit être assuré en lui réservant un bloc opératoire dédié (4,5). Cela signifie que le trajet des patients, du personnel mais aussi du matériel doit être repensé.

Conformément à notre stratégie institutionnelle, le bloc COVID-19 a été segmenté selon le risque de contamination (6) :

- Zones rouges (haut risque : salle d'opération disposant d'un flux pouvant être mis en dépression).
- Zones grises ou secteurs de transit du personnel et des patients (risque intermédiaire : couloirs, salle de réveil).
- Zones vertes (faible risque : zone de stockage du matériel).
- Zone de décontamination : zone de transition disposant du matériel nécessaire à la décontamination du personnel devant rejoindre un secteur COVID-19 négatif.

Lors du brancardage d'un patient vers le bloc COVID-19, un intervenant supplémentaire précède le brancardage afin d'ouvrir les portes, les ascenseurs (réservés aux patient COVID) et s'assure également que la voie est libre. Cette personne n'a pas de contact avec le patient. Cette stratégie limite la contamination de l'environnement des secteurs de l'hôpital ne pouvant être exclusivement réservés aux patients COVID-19.

## ADAPTATION DU PROGRAMME OPÉRATOIRE

En raison de l'instauration du Plan d'Urgence Hospitalier (PUH), le programme opératoire a dû être adapté. Les interventions planifiées sont réévaluées et classées en trois groupes : urgentes, nécessaires et électives selon le modèle NCEPOD (*National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death*).

Les urgences sont systématiquement assurées. Les interventions nécessaires (ex. les chirurgies carcinologiques) sont prises en charge en fonction de la disponibilité des ressources locales, à savoir médicaments, lits, places dans les unités de soins

intensifs et les règles ou recommandations émises par le SPF (Service Public Fédéral, santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement) au fur et à mesure de l'évolution de la situation. Les interventions électives non vitales sont reportées.

## PROTECTION ET FORMATION DU PERSONNEL

La pratique anesthésique a démontré que des protocoles de soins clairs, connus et standardisés sont des éléments essentiels pour assurer la sécurité des patients, diminuer le risque d'erreur et la morbi-mortalité (7). Cette situation exceptionnelle nécessite d'adapter certains protocoles et standard d'anesthésie afin de réagir de façon rapide, systématique et sûre, particulièrement lors de situations d'urgence. L'application de ces protocoles nécessite un apprentissage spécifique. La formation de l'ensemble des intervenants est primordiale afin de minimiser la contamination du personnel (5-7). Des ateliers de simulation destinés aux différents acteurs du quartier opératoire (anesthésistes, chirurgiens, personnel infirmiers, aides de salle, techniciens,...) ont été organisés : équipement EPPI (équipement de protection personnel individualisé), prise en charge des voies aériennes, décontamination du matériel, etc.

L'EPPI consomme de nombreuses ressources qui sont limitées et qui doivent être utilisées à bon escient lors d'une crise sanitaire (8). Un équipement complet au sein du quartier opératoire pour la prise en charge anesthésique d'un patient chirurgical comprend un masque FFP2 ou 3, des lunettes de protection et un casque à visière (manœuvres d'intubation), une coiffe, une blouse chirurgicale imperméable et deux paires de gants (5,6-8). Toutes les procédures au bloc COVID-19 sont effectuées sous la supervision d'une personne « témoin » qui observe les différents intervenants et leur signale les fautes éventuelles de contamination lors de séquences de gestes complexes telles que l'intubation ou lors de la phase de décontamination par exemple.

## PRISE EN CHARGE DU PATIENT COVID-19 AVÉRÉ OU SUSPECT

Afin de protéger au maximum le personnel du bloc opératoire et économiser les ressources, il est important de rediriger le patient dans un circuit COVID ou non-COVID.

Un patient planifié pour une chirurgie nécessaire ne pouvant être reporté bénéficiera d'un test de dépistage 48h avant l'intervention. Les cas positifs devront être pris en charge dans le bloc dédié au COVID-19 dans le respect stricte des procédures pour la protection du patient et de l'équipe de soins.

Dans le cas d'une urgence vitale ne permettant pas d'attendre les résultats du test de dépistage, le patient doit être considéré comme porteur jusqu'à preuve du contraire.

## SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE ANESTHÉSIQUE

De nombreuses précautions doivent être prises afin de minimiser la contamination du personnel et du matériel en salle d'opération. En plus de l'EPPI, le flux de la salle d'opération doit être placé en dépression. Ceci protège les soignants présents en salle d'opération (zone rouge) et diminue la contamination des zones de transit (zone grise).

La machine d'anesthésie doit être équipée de filtre HEPA sur la branche expiratoire du circuit de ventilation et d'un canister de chaux sodée à usage unique ainsi que d'un dispositif d'aspiration endotrachéal en circuit clos (9).

L'instrumentation des voies aériennes est un geste particulièrement contaminant lors de la phase d'induction de l'anesthésie et lors de la phase de réveil. Elle doit se faire en binôme (anesthésiste le plus expérimenté et aide-anesthésiste) (3).

La pré-oxygénation à 100% d'oxygène est réalisée de manière étanche pendant 5 minutes, à l'aide d'un masque parfaitement adapté et avec un débit de gaz frais égal à la ventilation-minute du patient, sans pression positive. L'induction est réalisée en séquence rapide, sans ventilation manuelle au masque. Le bloc neuro-musculaire profond est assuré par un curare non dépolarisant stéroïdien (rocuronium 1,2mg/kg), dont la particularité est de disposer d'un antidote : le suggamadex. Le débit de gaz frais est coupé pendant l'intubation afin de prévenir l'aérosolisation de gouttelettes (6). L'utilisation d'un vidéolaryngoscope est recommandée afin de rester à distance des voies aériennes du patient et de s'assurer du bon positionnement du tube endotrachéal (3,6). Pour éviter l'aérosolisation du virus lors du passage dans la filière respiratoire, un deuxième filtre a été monté à l'avance sur le raccord annelé du tube endotrachéal (Figure). Cette technique permet donc une pré-oxygénation puis une intubation tout en minimisant le nombre de connexion-reconnexion. La ventilation mécanique est démarrée lorsque le cuff du tube endotrachéal est gonflé et que le circuit est totalement fermé.

Figure. Vidéolaryngoscope, tube endotrachéal, raccord annelé et filtre



La marche à suivre lors d'intubation difficile non-anticipée ou lors de « can't ventilate can't intubate » reste guidée par les algorithmes habituels des sociétés d'anesthésie et de réanimation. Il faudra toutefois veiller à réaliser une ventilation étanche à « quatre-mains » et à basse pression pour minimiser les efflux contaminants aux travers du masque de ventilation.

La phase de réveil et l'extubation du patient est une période particulièrement délicate et dont les risques de contamination du personnel sont démultipliés : aspiration pharyngée, toux, obstruction haute des voies aériennes nécessitant une pression positive, parfois des vomissements ou encore des situations critiques comme le laryngospasme. Il n'y a pas de consensus privilégiant une extubation profonde ou vigile, ce choix sera fait selon les critères habituels (type de chirurgie, estomac plein, difficulté de ventilation et/ou intubation, ...). En présence d'une curarisation résiduelle, l'antagonisation du rocuronium par le suggamadex est à privilégier par rapport aux robinul-néostigmine qui agit plus lentement avec des effets indésirables sur les voies aériennes plus nombreux (bronchoconstriction) et un risque plus élevé de nausées ou vomissements post-opératoires.

Avant l'extubation, un plastique de protection est déposé au-dessus du patient afin de minimiser les projections et l'aérosolisation de particules générées par la toux ou par la nécessité éventuelle de mettre une PEEP au masque. Dès que le patient est extubé et autonome pour la ventilation, il doit être équipé d'un masque chirurgical et l'O<sub>2</sub> peut être administrée sous ce masque via des lunettes ou un masque Venturi.

Ces procédures ont pu être standardisées dans notre institution grâce à la collaboration des différents services du département de médecine aiguë (urgences, anesthésiologie et réanimation).

Certains patients asymptomatiques ont un test de dépistage négatif mais peuvent toutefois être porteurs du SARS-CoV-2. Il serait donc logique de considérer tous les patients comme COVID-19. Cette stratégie n'est cependant pas réalisable en raison des difficultés d'approvisionnement des ressources nécessaires aux EPPI. Ces patients sont toutefois susceptibles de se retrouver dans le flux non-COVID-19 du quartier opératoire. L'attitude consiste à redoubler de vigilance et de précautions : port de gants, lunettes de protection, masque chirurgical, réaliser des séquences d'induction rapide et se laver les mains avec une solution hydro-alcoolique de manière répétée.

Le service d'anesthésie est également sollicité pour répondre aux demandes des autres services : intubations difficiles (aux soins-intensifs ou aux urgences), pose des cathéters (veineux centraux, artériel, etc.), ARCA à l'étage, ... Afin de garantir une réaction rapide, un kit d'urgence comprenant un EPPI complet a été créé spécifiquement pour que les anesthésistes puissent se rendre rapidement dans l'unité de soins demandeuse.

## ANESTHÉSIE OBSTÉTRICALE

Lorsqu'une parturiente est COVID-19 suspecte ou avérée, il faut pouvoir protéger les personnes qui la prennent en charge, ainsi que la famille de cette dernière. L'idéal est de pouvoir isoler les patientes suspectes ou positives dans un bloc d'accouchement séparé, avec une salle d'opération dédiée. La mise en place de protocoles spécifiques pour la prise en charge des femmes enceintes et une approche multidisciplinaire (obstétricien, anesthésiste, néonatalogue, sage-femme) sont de mise.

L'un des points essentiels dans la prise en charge d'une parturiente est d'éviter la césarienne urgente afin de réduire le risque d'anesthésie générale et donc d'intubation et d'exposition des soignants au virus par aérosolisation. Si la patiente a une pneumonie avérée, une intubation avec ventilation mécanique peut péjorer son statut respiratoire (10). Indépendamment du contexte pandémique, nous rappelons qu'il est toujours recommandé d'éviter une anesthésie générale chez la femme enceinte à cause des risques d'inhalation et de difficulté d'intubation majorés dus aux modifications physiologiques de la grossesse (œdème des voies aériennes encore plus important lors de la dernière phase du travail).

L'analgésie péridurale est la pierre angulaire de la prise en charge de la parturiente. En effet, la mise en

place précoce de la péridurale en début de travail permet d'une part d'éviter la douleur et donc la dissémination du virus quand la patiente expire avec force lors des contractions douloureuses et d'autre part de diminuer le risque d'anesthésie générale en cas de césarienne nécessaire durant le travail.

L'ensemble des soignants en charge de la parturiente doivent porter un EPPI complet, la patiente doit porter un masque chirurgical en continu et le nombre de personnes dans la pièce doit être limité au strict minimum.

L'anesthésiste le plus expérimenté placera la péridurale après avoir contrôlé le taux de plaquettes sanguines. Guan *et al.* a recensé 36,2% de thrombocytopénie (<150000/mL) sur une cohorte de 1099 patientes (11). Plus l'atteinte du COVID-19 est sévère plus le taux de plaquettes sera bas (12). Une péridurale peut être placée si le taux de plaquettes est supérieur ou égal à 75000/mL voire 70000/mL si l'on considère le faible risque d'hématome spinal ou péridural par rapport au risque élevé d'une anesthésie générale avec intubation.

La présence de fièvre due au COVID-19 ne représente pas une contre-indication à l'analgésie péridurale. Le risque d'encéphalite ou de méningite est extrêmement faible comparé au risque de complications suite à l'intubation lors d'une anesthésie générale (10).

De l'oxygène sera administré si la saturation pulsée en oxygène ( $SpO_2$ ) est inférieure ou égale à 95%. Dans ce cas une analyse des gaz sanguins artériels peut s'avérer utile afin d'évaluer la  $PaO_2$  et le rapport  $PaO_2/FiO_2$ .

L'utilisation d'une PCIA (*Patient Controlled Intravenous Analgesia*) avec du rémifentanyl, un agoniste opioïde des récepteurs  $\mu$  de courte demi-vie, peut être une alternative à la péridurale. Ce dispositif doit être utilisé avec prudence et uniquement chez la patiente asymptomatique en raison d'éventuelles répercussions sur la  $SpO_2$  et un risque augmenté d'instrumentation des voies aériennes.

L'analgésie par Entonox (inhalation d'un mélange à 50% d' $O_2$  et de  $N_2O$ ) n'est pas recommandée vu le risque de dissémination virale par aérosols (13).

Pour la césarienne élective, la rachianesthésie reste le gold-standard. Pour la césarienne urgente ou semi-urgente au cours du travail, la réinjection dans la péridurale afin d'obtenir un niveau d'anesthésie suffisant peut prendre du temps. Il est donc crucial d'avoir une bonne communication avec l'obstétricien pour avoir le temps d'obtenir le bloc chirurgical nécessaire à l'opération tout en ayant le temps de se protéger adéquatement avec un EPPI. C'est pourquoi le seuil habituel de décision de césarienne doit être abaissé.

En cas d'échec ou de contre-indication à l'anesthésie neuraxiale (péridurale ou rachidienne), l'anesthésiste sera amené à faire une anesthésie générale. Les précautions décrites plus haut sont d'application.

Le degré de désaturation peut peser dans le type d'anesthésie choisi pour une césarienne. En effet, si la SpO<sub>2</sub> est inférieure à 93%, il semblerait préférable de réaliser d'emblée une anesthésie générale et ce d'autant plus si il y a présence de complications systémiques du COVID-19 (insuffisance rénale, coagulation intravasculaire disséminée) (13). L'usage du paracétamol dans l'analgésie du post-partum garde une place de choix. L'usage des AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) est controversé dans l'état actuel des connaissances car ils semblent aggraver la présentation clinique de l'infection. Ils pourraient donc être administrés chez les patientes asymptomatiques ou peu symptomatiques et devraient être évités par prudence chez les patientes très symptomatiques (10). Une alternative compatible avec l'allaitement est d'utiliser des opioïdes pendant les 48 premières heures post-partum. Un TAP-Bloc (*Transverse Abdominal Plane Block*) peut également être effectué sous échographie en cas de césarienne pour assurer une analgésie adéquate.

## PÉDIATRIE

Le COVID-19 se présente souvent sous forme bénigne chez les enfants (14) et 18 à 31 % des enfants positifs ne développent pas de symptômes (15). C'est pourquoi un test de dépistage de principe doit également être réalisé 48h avant l'intervention.

L'induction inhalatoire doit être évitée en raison du risque d'aérolisation du virus. Dans ce cas le placement d'une voie intra-veineuse est nécessaire. Ce geste peut présenter des difficultés chez certains enfants et entraîner une augmentation de l'exposition aux gouttelettes respiratoires si l'enfant pleure (15). L'induction au masque doit alors se faire avec le débit de gaz frais le plus faible possible et en maintenant le masque de manière étanche. Comme chez l'adulte l'utilisation d'un vidéolaryngoscope est recommandé. Le reste de la prise en charge est similaire à celle de l'adulte et les protocoles décrits plus haut sont d'application.

## APPROVISIONNEMENT DU MATÉRIEL - SOLIDARITÉ ET COORDINATION

La pénurie de matériel (masques chirurgicaux et FFP2, chaux sodée, ...) complique le travail au quartier opératoire. Pour faire face à cette pénurie nationale, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a mis la main sur de

nombreux stocks de médicaments et ces derniers sont contingentés. La gestion des stocks est réalisée en collaboration avec le comité de gestion du bloc opératoire, la pharmacie et la planification afin d'optimiser la répartition des ressources au bloc opératoire et dans les unités de soins intensifs.

Les Cliniques universitaires Saint-Luc, en collaboration avec le laboratoire d'Essais mécaniques, Structures et Génie civil de l'UCLouvain (LEMSC) ont entrepris la réalisation de pièces indispensables à l'EPPI en utilisant la technologie d'impression 3D. Plusieurs montures de lunettes de protection à usage unique ainsi que des pièces adaptatrices pour filtre à placer sur des masques de plongée ont été réalisées avec succès.

## RECHERCHE ET PARTAGE DE CONNAISSANCES

La Société Belge d'Anesthésie Réanimation (SBAR) élabore actuellement un registre national des patients COVID-19 pris en charge d'un point de vue anesthésiologique. Les caractéristiques des patients suspects ou confirmés pris en charge dans les salles COVID-19 y sont répertoriés ainsi que les patients qui se sont avérés positifs *a posteriori*. Les données sur le respect des recommandations de sécurité face au COVID-19 faites par la SBAR (Société Belge d'Anesthésie Réanimation) seront également étudiées.

L'étude pilote "VADER" (*Verification of Alternative Do-it-yourself Equipment Respirator*) a également été lancée au sein du service d'anesthésiologie pour évaluer l'étanchéité du masque de ventilation (EU) vs. Easybreath (Decathlon, non-EU) en alternative au masque FFP2 souffrant actuellement de défaut d'approvisionnement.

## CONCLUSION

De nombreux défis doivent encore être relevés par les hôpitaux pour faire face à la pandémie du COVID-19 et amorcer la transition vers une activité normale.

L'anesthésie occupe une place centrale au sein du bloc opératoire dans la prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2: redistribution des ressources humaines et matérielles, management péri-opératoire, formation du personnel à des situations nouvelles et/ou critiques par la simulation et aide aux autres services. La pratique de l'anesthésie s'est adaptée aux conditions des patients, y compris dans des domaines spécifiques comme l'obstétrique ou la pédiatrie.

Cette prise en charge nouvelle s'intègre harmonieusement grâce à la collaboration des autres services : urgentistes, intensivistes, chirurgiens,

infectiologues, infirmiers, aides de salle, hygiénistes, mais aussi celle des services administratifs pour la planification.

À l'échelle individuelle, l'innovation, les idées et l'initiative personnelle sont des éléments clés pour répondre aux problèmes imposés par la pandémie.

## RÉFÉRENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. How COVID-19 spreads. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-COVID-spreads.html>.
2. Zhao S, Ling K, Yan H, Zhong L, Peng X, Yao S *et al.* Anesthetic Management of Patients with COVID 19 Infections during Emergency Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(5):1125-1131.
3. Peng PWH, Ho P-L, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anesth.* 2020; 124(5):497-501.
4. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY *et al.* Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anesth.* 2020. doi:10.1007/s12630-020-01620-9.
5. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, 2020. The first affiliated hospital, Whejiang University School of Medicine. Compiled According to Clinical experience. [https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual#prevention\\_manual](https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual#prevention_manual).
6. Lemaire G, Magasisch-Airola N, Rosal Martins M, Maseri A, Hauquier B. Procédure BLOC COVID-19, Cliniques universitaires Saint-Luc Bruxelles V2.0. 2020.
7. Davoli E, World Health Organization. Regional Office for Europe. A practical tool for the preparation of a hospital crisis preparedness plan, with special focus on pandemic influenza / 2007. Enrico Davoli, 2nd ed. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107809>
8. World Health Organisation. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331498/WHO-2019-nCoV-IPCPE\\_use-2020.2-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331498/WHO-2019-nCoV-IPCPE_use-2020.2-eng.pdf). Published 2020. Accessed 18 April, 2020.
9. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. Semple MG, ed. *PLoS ONE.* 2012; 7(4):e35797.
10. Bauer M, Bernstein K, Dinges E, Delgado C, El-Sharawi N, Sultan P, *et al.* Obstetric anesthesia during the COVID-19 pandemic. *Anesth Analg.* 2020 Apr 6. doi: 10.1213/ANE.0000000000004856.
11. Guan W-J, Ni Z-y, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
12. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; (13)506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
13. Ashokka B, Loh MH, Tan CH, Su LL, Young BE, Lye DC, Biswas A *et al.* Care of the Pregnant Woman with COVID-19 in Labor and Delivery: Anesthesia, Emergency cesarean delivery, Differential diagnosis in the acutely ill parturient, Care of the newborn, and Protection of the healthcare personnel. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr 10. pii: S0002-9378(20)30430-0. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.005.
14. Le Saux N. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Current epidemiology and guidance for COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in children: March 2020. <https://www.cps.ca/en/documents/position/current-epidemiology-and-guidance-for-COVID-19-march-2020>
15. Matava CT, Kovatsis PG, Summers JL, *et al.* Pediatric Airway Management in COVID-19 patients – Consensus Guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society: *Anesth Analg.* April 2020 ; doi:10.1213/ANE.0000000000004872

## CORRESPONDANCE

Pr. FABIENNE ROELANTS  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Anesthésiologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Méthodes diagnostiques du COVID-19

Jean-Luc Gala<sup>(1)</sup>, Omar Nyabi<sup>(1)</sup>, Jean-François Durant<sup>(1)</sup>, Nawfal Chibani<sup>(1)</sup>, Mostafa Bentahir<sup>(1,2)</sup>

## Diagnostic testing for COVID-19

Diagnosing COVID-19, which has recently been renamed COVID, in a quick and accurate manner constitutes the cornerstone of pandemic control. However, this evidence shared by almost everyone is being challenged by the truly-multifaceted nature of the SARS-CoV2 infection, which is the well-identified viral cause of COVID. In addition to the completely asymptomatic forms, there are indeed mild or pauci-symptomatic forms, moderate-to-severe forms, the latter requiring hospital care, as well as very severe forms requiring intensive care admission and assisted ventilation. All of these viral infection manifestations are likely to contribute to virus transmission within communities. Among the diagnostic tests to confirm COVID, we have used the reverse transcription reaction followed by a real-time quantitative chain polymerization reaction (RT-qPCR) rapid diagnostic testing based on specific SARS-CoV-2 antigen detection in the early phase of infectious manifestations. In addition, we have applied serum antibody testing, such as ELISA and lateral flow assay, in both the later phase and following recovery. Owing to the lack of an optimal "reference test", the respective sensitivities and specificities reported in the different published studies must all be considered with great caution. For this reason, we shall only briefly comment on them.

### KEY WORDS

SARS-CoV-2, COVID-19, rapid diagnostic, RT-PCR, antibody antigen, strip immunochromatography

Poser rapidement le diagnostic de COVID-19 – récemment renommé COVID – avec le plus d'exactitude possible est la pierre angulaire du contrôle de la pandémie. Mais cette évidence partagée par tout un chacun se heurte au caractère véritablement multiforme de l'infection par le SARS-CoV2, appelée COVID-19 : à côté des formes restant totalement asymptomatiques, on observe en effet des formes légères ou pauci-symptomatiques, des formes modérées à sévères, ces dernières nécessitant des soins hospitaliers, et enfin des formes très graves nécessitant une admission en soins intensifs et une ventilation assistée. L'ensemble de ces manifestations de l'infection virale est susceptible de contribuer à la transmission du virus dans les collectivités. Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer le COVID, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sont deux méthodes utilisées dans la phase précoce des manifestations infectieuses. Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral) sont utilisés dans la phase ultérieure et après la guérison. En l'absence de « test de référence » parfait, les sensibilités et spécificités respectives citées dans les différentes études doivent être considérées avec prudence et ne seront donc que brièvement commentées.

## INTRODUCTION

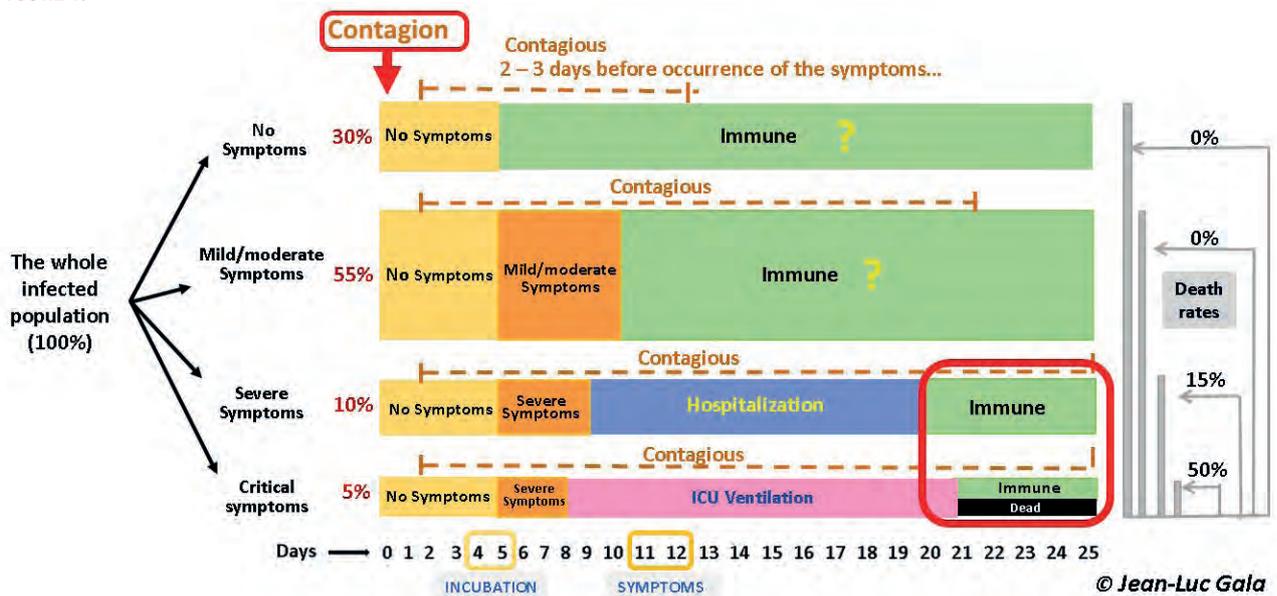
Poser rapidement le diagnostic de COVID-19 - récemment renommé COVID- avec le plus d'exactitude possible est la pierre angulaire du contrôle de la pandémie. Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer le COVID, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sont deux méthodes utilisées dans la phase précoce des manifestations infectieuses. Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral) sont utilisés dans la phase ultérieure et après la guérison. En l'absence de « test de référence » parfait, les sensibilités et spécificités respectives citées dans les différentes études doivent être

considérées avec prudence et ne seront donc que brièvement commentées.

Néanmoins, il n'existe actuellement aucun «test de référence» parfait pour le diagnostic du COVID auquel les outils de diagnostic puissent être comparés. Les sensibilités et spécificités rapportées dans les différentes études, dont certaines sont grevées de nombreux biais : un recrutement insuffisant, l'absence de revue par les pairs (*peer-review*) et la nature commerciale de certaines communications, non confirmées par des études indépendantes. Dans l'attente d'études à large échelle menées de manière contradictoire, il faut donc considérer ces résultats avec une très grande prudence. En outre, les valeurs de diagnostic prédictives positives et négatives

dépendent fortement de la prévalence du virus, du stade de l'épidémie dans le pays ou la région où les tests sont effectués, et celui de la maladie chez un individu. Le moment où les tests sont effectués chez un individu par rapport à l'apparition des symptômes est un facteur essentiel à prendre en compte lors de la comparaison des outils de diagnostic (Figure 1). En effet, les charges virales dans les voies respiratoires supérieures sont les plus élevées la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes, tandis que la tomodensitométrie thoracique et la sérologie semblent avoir des performances accrues plus tard dans la maladie. Il est essentiel de connaître les avantages et les limites de chaque outil, afin d'utiliser les tests et d'interpréter les résultats de manière adéquate.

FIGURE 1.

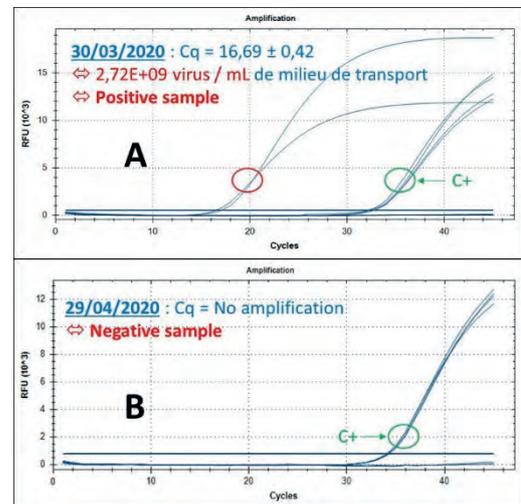


Distribution des cas asymptomatiques et symptomatiques dans une cohorte de patients infectés par le SARS-CoV-2 (1-4)

## LA RT-qPCR

En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du COVID, la confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques. Dans ce contexte de diagnostic précoce impératif mais très difficile, la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (i.e. le nasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect. Au laboratoire, nous utilisons le «protocole de Berlin» qui a été développé et mis à disposition dans le monde entier à la mi-janvier 2020 par le professeur Christian Drosten, directeur de l'Institut de virologie de l'hôpital de la Charité à Berlin. Ce test cible le gène E et RdRp du SARS-CoV-2 (Figure 2). La RT-qPCR permet de

FIGURE 2.



Résultat RT-qPCR sur le gène E du SARS-CoV-2: A, test positif (Ct = 20); B, test négatif (absence de fluorescence)

quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps (Figure 3).

L'analyse par RT-qPCR vient toutefois en complément d'autres investigations (cliniques, biologiques, et radiologiques). Bien que la spécificité de la RT-qPCR pour le diagnostic de la COVID soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. Ce résultat doit donc être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif parce que le patient est dans la phase présymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes.

Il faut également rappeler qu'un test parfait, spécifique et sensible à 100%, n'existe tout simplement pas, et que le prélèvement lui-même peut être source de résultat négatif, par exemple en raison d'un prélèvement non conforme, car effectué à l'entrée des fosses nasales et non pas en site profond (au contact de la muqueuse du nasopharynx) tel que recommandé. Le rendement de cette analyse dépend donc de facteurs multiples incluant le stade de l'infection, l'expérience du médecin qui pratique l'échantillonnage nasopharyngé mais aussi la qualité de la méthode PCR utilisée.

Si l'écouvillon nasal est le prélèvement habituel et le meilleur pour confirmer la présence du CoV-2 du SARS dans un «cas suspect», il est utile de

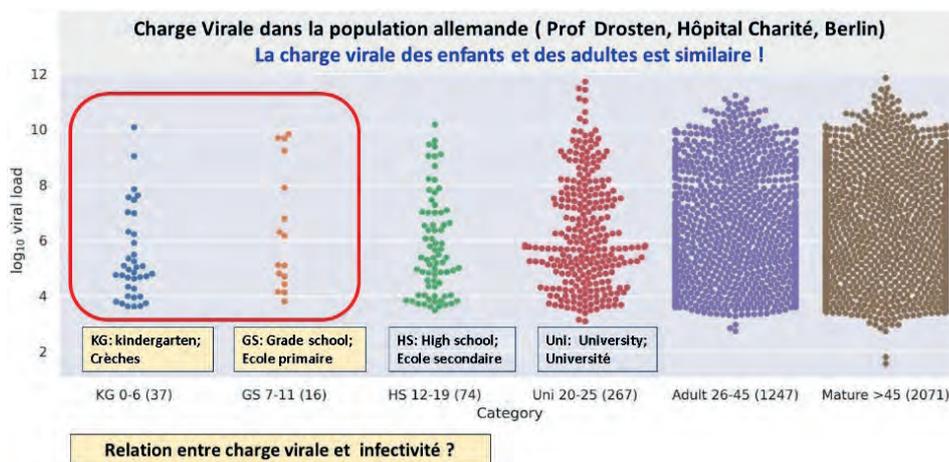
rappeler que certains patients le supportent mal. Il requiert donc une certaine compétence de la part du médecin qui prélève l'échantillon. A cet égard, et sur la base de notre propre expérience avec la collecte de ce type d'échantillons nasopharyngés, nous pensons qu'un échantillonnage inapproprié peut, en partie, expliquer des résultats qualifiés de «PCR faux négatif» (jusqu'à ~30% dans certaines séries).

Notons aussi que, lorsque l'écouvillon nasopharyngé est difficile à obtenir, un échantillon oropharyngé est une alternative valable, celui-ci étant d'ailleurs la méthode de choix adoptée dans d'autres pays. A l'heure actuelle, on ne dispose de données comparatives de qualité suffisante permettant de comparer la sensibilité des deux méthodes et de juger si l'une est préférable à l'autre. Chez les patients hospitalisés, les échantillons des voies respiratoires inférieures (par exemple, les échantillons de lavage bronchoalvéolaire (BAL), les aspirations endotrachéales, et les expectorations peuvent également être analysés par RT-qPCR. Les échantillons des voies respiratoires inférieures sont toutefois réservés à certains cas d'hospitalisation ou de soins intensifs.

Pour mémoire, la RT-qPCR a également été utilisée sur d'autres types d'échantillons, notamment des échantillons de sang ou de matières fécales, mais ceux-ci ne sont jamais utilisés pour le bilan diagnostique.

Mentionnons enfin, que la plateforme nationale de test va entamer une étude comparant les résultats de l'analyse d'échantillons de salive et d'écouvillons nasopharyngés.

FIGURE 3.

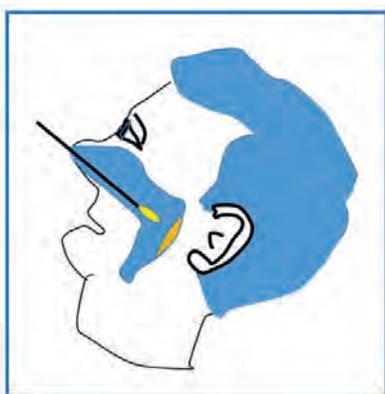


Importance de la charge virale en fonction de l'âge (5)

## COMMENT PRÉLEVER CORRECTEMENT UN ÉCOUVILLON NASOPHARYNGÉ ?

Ces recommandations sont celles détaillées par Sciensano [https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID19\\_procedure\\_sampling\\_FR.pdf](https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID19_procedure_sampling_FR.pdf) et le New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260>). Tout d'abord, il faut suivre les mesures de prévention de contamination lorsque des échantillons sont prélevés sur un cas suspect. L'examineur doit porter des gants, un masque respiratoire FFP2/N95, une blouse et des lunettes de protection ou une visière protectrice. Le patient doit être coopératif, il doit être assis dans une position détendue et confortable pendant le prélèvement de l'échantillon; demandez au patient de se moucher d'abord, et de placer la tête légèrement en arrière (Figure 4): soutenez-la avec la main non dominante, ou appuyez-la contre le mur afin minimiser les mouvements subis incontrôlés pendant la prise d'échantillon, et tenez-vous debout légèrement en décalé par rapport au patient pour éviter le risque de contamination en cas de toux ou d'éternuement soudain. Informez le patient de la gêne potentielle pendant le prélèvement de l'échantillon.

FIGURE 4.



*Position correcte de la tête du patient; introduction de l'écouvillon jusqu'au contact avec la muqueuse du nasopharynx*

Dans la mesure du possible, les échantillons doivent d'abord être prélevés dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes chez les patients répondant à la définition de cas ; seuls des écouvillons stériles en coton, en polyester ou en nylon (écouvillons floqués) avec tige en plastique souple doivent être utilisés (ne pas perdre de vue que les matériaux constituant des écouvillons non-conformes peuvent inactiver les particules virales ou inhiber les tests PCR).

Tenez l'écouvillon comme un stylo entre le pouce, l'index et le majeur. Commencez par insérer

l'écouvillon horizontalement dans la narine gauche ou droite, faites-le avancer avec précaution tout en maintenant une trajectoire proche à la fois de la cloison et du plancher nasal, parallèle au palais ; ne dirigez pas l'écouvillon vers le haut mais maintenez-le à l'horizontal et poussez le doucement ; une résistance est ressentie lorsque l'écouvillon atteint le nasopharynx postérieur (pour un adulte, cela correspond à 5-6 cm), laissez l'écouvillon pendant quelques secondes tout en frottant doucement la paroi dans un mouvement en faisant tourner l'écouvillon sur son axe, retirez l'écouvillon lentement et doucement; insérez immédiatement l'écouvillon dans le tube de prélèvement d'échantillons qui contient 2 à 3 ml de milieu de transport universel (UTM) viral et briser la tige à hauteur de la marque indiqués sur la tige; si pour une raison quelconque, un écouvillon nasal ne peut être prélevé, un écouvillon oropharyngé peut également être prélevé par la bouche, sans toucher la langue, les dents. Une fois encore, informez le patient que le frottis peut être inconfortable pendant un court instant et peut déclencher un réflexe nauséux.

Les échantillons collectés peuvent être mis au réfrigérateur à 4°C pendant un maximum de 3 jours et être traités par le laboratoire dans ce laps de temps trois jours. L'idéal est toutefois d'analyser l'échantillon aussi tôt que possible après le prélèvement.

## TESTS IMMUNOLOGIQUES OU TESTS SÉROLOGIQUES

Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.

La question qui se pose est celle de l'utilisation de ces tests comme outil épidémiologique. La réponse à cette question dépend de leur fiabilité en termes de spécificité (éviter les faux positifs) et de sensibilité (éviter les faux négatifs). A ce jour, de très nombreux tests sont proposés, dont de nombreux tests chinois, avec des spécificités et des sensibilités variables mais globalement élevées. La variabilité des résultats dépend de la fenêtre immunitaire. Elle doit être adéquate, ni trop tôt ni trop tard, afin de générer un résultat qui soit interprétable.

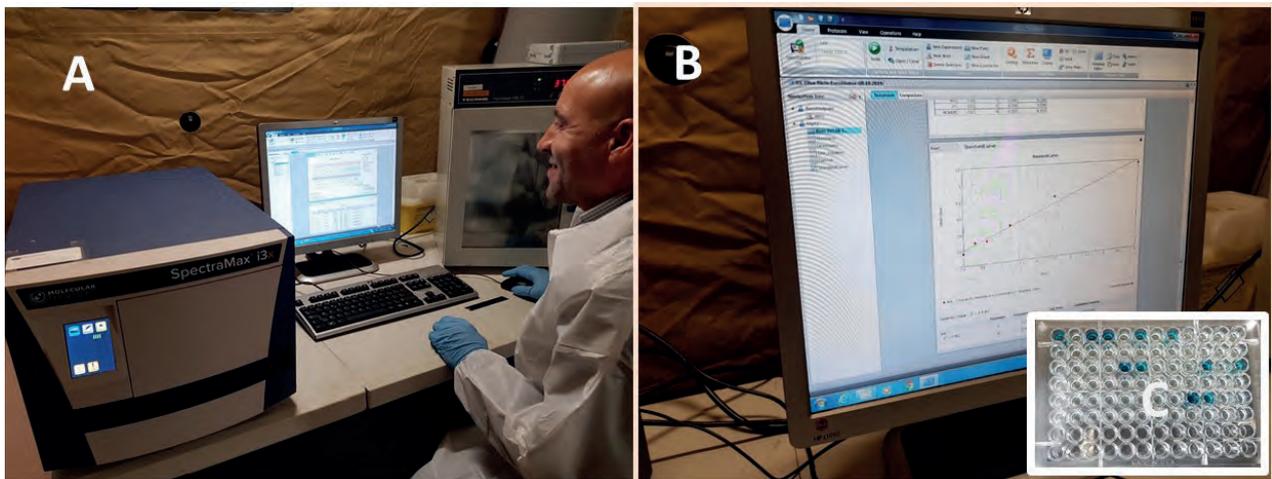
## L'ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY, LITTÉRALEMENT « DOSAGE D'IMMUNOABSORPTION PAR D'ENZYME LIÉE »)

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à

l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang. Plusieurs tests sont commercialisés dont *anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG*, Euroimmun, Germany, *EDI New Coronavirus COVID-19 IgG ELISA*, Epitope Diagnostics (EDI), USA, et *recomWell SARS-CoV-2 IgG ELISA*, Mikrogen, Germany (6). Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement. Concrètement, l'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la

protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (*Receptor Binding Domain*) est fixé pendant une nuit dans le fond d'un puit d'une plaque 96 puits (« *coating* ») ; les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché (Figure 5).

**FIGURE 5.**



(A) ELISA ; test préparatoire réalisés dans le laboratoire B-LiFE (CTMA/UCLouvain) ; (B) Droite de calibration ; (C) Paque multipuits: échantillons positifs (puits de couleur bleue)

Certaines de ces étapes (dont le coating) prennent plusieurs heures. Le test ELISA ne peut être effectué sur une goutte de sang. Ce n'est donc pas un test rapide et il ne peut être réalisé au lit du malade !

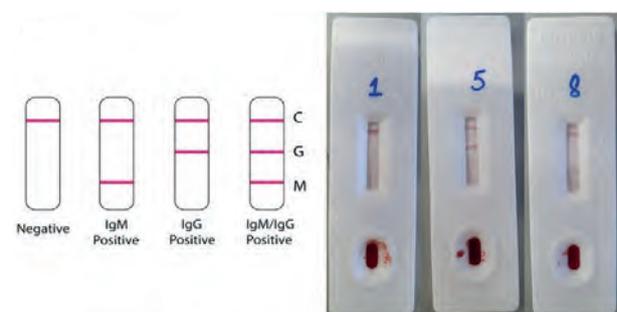
### LES TESTS RAPIDES IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES SUR BANDELETTE DE NITROCELLULOSE (AUSSI APPELÉS COMMUNÉMENT « LATERAL FLOW ASSAY » OU « LFA »)

Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat.

En Belgique, nous disposons du test fabriqué par la firme Zentech dont la spécificité est de 100% et la sensibilité ~98.8% (Figure 6). Ce test détecte la

présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de serum. La validation sur le plasma et la goutte de sang est en cours d'évaluation.

**FIGURE 6.**



Test Immunochromatographique COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA/UCLouvain et Zentech : (1) Test négatif ; (5) Présence d'IgG ++ et d'IgM + ; (8) IgM ++

## LES TESTS RAPIDES DE DÉTECTION DES ANTIGÈNES DU VIRUS SARS-COV-2 ?

Ce test « COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay » est un test immunochromatographique développé par la firme belge Coris Bioconcept pour la détection rapide de l'antigène CoV-2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé (7-9). Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. A ce titre c'est test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité de <60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée (correspondant à un Ct de < 25). Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects.

## ÉVOLUTION DES ANTICORPS SÉRIQUES

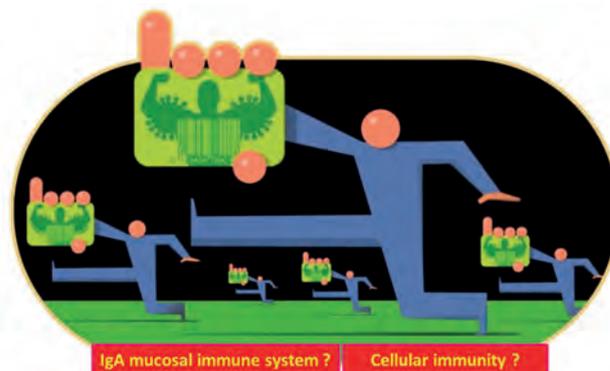
La plupart des virus à ARN avec un tropisme respiratoire confèrent de fait une bonne immunité protectrice sur le long terme. Les SARS-CoV-2 stimule une réponse immunitaire. Dans la phase précoce de la maladie, les anticorps IgM commencent à apparaître, de manière inconstante, dans les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes avec un temps moyen de séroconversion de 10 à 11 jours. Ils sont habituellement bien détectables après 15 jours, avec un taux de séroconversion proche de 100%, mais ils diminuent ensuite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines (notons qu'au 15<sup>ème</sup> jour post-infection, le taux de positivité de la RT-qPCR est de moins de 50%). Les IgG sont généralement détectables plus tardivement, habituellement bien détectables 15 jours après le début de l'infection, et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à la 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> semaine après début des symptômes (10-14).

Les données sur la séroconversion dans les cas asymptomatiques et modérément symptomatiques sont forcément peu nombreuses car ce type de patients ne fait que très rarement l'objet de tests sérologiques. Lorsqu'ils sont présents, les IgM et/ou IgG sont être un marqueur fiable d'infection silencieuse ou à bas bruit dans cette cohorte peu ou pas symptomatique. Toutefois, le titre en anticorps est très variable d'un patient à l'autre. Les patients d'âge moyen ou très âgés ont des taux plasmatiques significativement plus élevés que les patients jeunes. A l'inverse, le taux d'anticorps est généralement élevé chez les patients ayant présenté un COVID sévère mais leur caractère neutralisant n'est pas fréquemment évalué.

## PUISSANCE ET PERSISTANCE DE LA RÉACTION IMMUNITAIRE

Chez certains de ces patients, aucun anticorps n'est détecté, justifiant l'hypothèse que l'immunité anti-SARS-CoV-2 sera de courte durée, et que cette faiblesse apparente de la réponse immunitaire sera associée à un risque réel de réinfections (15), mais c'est sans compter sur le rôle probable de l'immunité muqueuse et cellulaire dans la réponse globale anti-SARS-CoV-2 de l'organisme (**Figure 7**). A titre de comparaison, les anticorps anti-SARS-CoV, cousin proche du SARS-CoV-2, persistaient pendant au moins 1 à 2 ans puis diminuaient rapidement.

FIGURE 7.



*Le passeport immunitaire actuel ne tient pas compte de l'immunité cellulaire et muqueuse (IgA)*

Il est intéressant de noter qu'aucune réactivité croisée n'est rapportée entre les anticorps anti-SARS-CoV-2 et les autres types de coronavirus responsables de rhumes banals. Il est également important de noter qu'en raison d'un recul insuffisant, la durée de persistance des anticorps après le COVID est actuellement inconnue. Aucune corrélation n'a pu être établie entre les taux d'anticorps et la clairance virale.

Néanmoins, plusieurs questions-clé persistent et nécessitent un recul de longue durée - actuellement insuffisant- par rapport la date des premiers symptômes et la mise en place d'études de population permettant d'apporter une réponse robuste aux nombreuses interrogations dont celles qui suivent :

- Les tests sérologiques sont-ils suffisamment fiables ou interprétables pour en faire un outil épidémiologique d'estimation de l'immunité collective?
- Les anticorps sont-ils neutralisants et quel est le délai d'apparition de ces anticorps ?

- *Quel est la corrélation entre les niveaux d'anticorps et la protection contre la réinfection ?*
- *Quel est la puissance de cette protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2 et sa persistance (en jours, semaines, mois) ?*
- *Pourquoi certains patients guéris du COVID n'ont-ils pas d'anticorps détectables? Sont-ils à risque de réinfection et si oui dans quel délai?*
- *Quel est le rôle de l'immunité mucoale (IgA) et de l'immunité cellulaire (cellules NK et lymphocytes T CD-8+ (16) ?*
- *La réponse humorale prend-elle le relais lorsque l'immunité cellulaire est déficiente ?*

## CONCLUSION

Quoiqu'il en soit, les tests sérologiques constituent un précieux indicateur de la prévalence du SARS-CoV-2 et de l'immunité collective dans une population. Ils permettront de définir la cinétique

des anticorps et les performances diagnostiques des tests sérologiques, une donnée essentielle qui fait actuellement défaut en raison du caractère émergent du SARS-coV-2. A ce jour les données préliminaires avancent un chiffre de 6 à 10% de la population en contact avec ce virus, mais c'est sans compter sur la sortie du déconfinement et une circulation plus large du virus dans toutes les couches de la population et sur l'inconnue de la qualité de la réponse immunitaire humorale chez les jeunes, les asymptomatiques, et les paucisymptomatiques. Il faudra également tenir compte du choix des kits diagnostiques et de leur fiabilité, tout autant que les conditions dans lesquelles les dosages ont été effectués. La convergence des résultats des études à tous les stades de la maladie, y compris asymptomatique, présymptomatique et symptomatique, est le prérequis pour une bonne compréhension de l'apport individuel de la sérologie dans le dépistage du COVID.

## RÉFÉRENCES

1. Li R. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. 2020. Mar 16. pii: eabb3221. doi:10.1126/science.abb3221.
2. Liu Y, *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infectious Diseases*. 2020.
3. Lauer S. A, *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020; 172(9), 577-582.
4. Flaxman S., *et al.* Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 2020.
5. Jones TC, *et al.* An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. German Research network Zoonotic Infectious Diseases website. 2020.
6. Krüttgen A, *et al.* Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol*. 2020; 104394.
7. Scohy A., *et al.* Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020; 104455.
8. Mertens, P., *et al.* Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Frontiers in Medicine*. 2020; 7: 225.
9. Vandenberg O. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. *medRxiv*. 2020.
10. Guo L *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 21, doi: 10.1093/cid/ciaa310.
11. Zhao J. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 28, doi: 10.1093/cid/ciaa344.
12. NM O, Muller *et al.* SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. 2020.
13. Wilson ME. Serologic Tests for SARS-CoV-2: First Steps on a Long Road. *New Engl J Med Watch*. 2020; Mar 31.
14. Okba NM., *et al.* SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.
15. Wu F, *et al.* *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
16. Zheng M, *et al.* *Cell Mol Immunol* 2020. Mar 19. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.

---

## AFFILIATIONS

1. Centre des technologies moléculaires appliquées, Institut de recherche clinique et expérimentale, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
2. Département des laboratoires de défense, ACOS Ops&Trg, Forces armées belges, Martelarenstraat, 181, 1800 Peutie, Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-LUC GALA, MD, PHD  
Dir Centre for Applied Molecular Technologies (CTMA),  
Université catholique de Louvain (UCLouvain)  
& Defence Laboratory Department (DLD), BE-Armed Forces  
At: UCLouvain-CTMA  
Building CLAUDE BERNARD, 1st floor,  
Av Hippocrate, 54  
B-1200 Brussels, PO BOX B1.54.01  
[jean-luc.gala@uclouvain.be](mailto:jean-luc.gala@uclouvain.be)

# Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19

Christophe Scavée, Agnès Pasquet, Christophe Beauloye

## Cardiological aspects of COVID-19 infection

From the beginning of the COVID-19 crisis, physicians alerted the scientific community to the emergence of severe acute respiratory problems related to viral lung infections. The vast majority of these patients require oxygen therapy and 5 to 10% need assisted ventilation or even extracorporeal membrane oxygenation in the event of an uncontrolled situation. Poor prognosis factors mainly include age, as well as the presence of comorbidities such as hypertension, diabetes, obesity, but also cardiovascular diseases. Coronaviruses are known to attack the cardiovascular system, and it also appears that the virus might attack the heart muscle directly. Data relayed namely by Chinese and Italian physicians show that besides the lungs, certain patients develop sometimes severe cardiac problems, such as acute myocarditis, acute coronary syndrome (ACS), or arrhythmias that in turn lead to heart failure, shock, or cardiac arrest in those most affected. Cardiac damage is therefore a factor contributing to the poor prognosis of COVID-19 and it must be detected. Patients who have an ACS but whose pulmonary picture prevails may have their cardiac management dangerously delayed. Conversely, patients who present with an exclusively "cardiological" picture may not be properly diagnosed as COVID-19. Finally, the focus on COVID-19 and the patients' fear of the contagiousness of this virus may delay their presentation at the hospital. These data directly impact the way physicians and hospitals should consider COVID-19 cardiac patients, especially at the first signs of the disease. It is therefore essential to have recommendations for the management of all patients with preexisting heart problems and those with demonstrated myocardial damage caused by the virus.

### KEY WORDS

COVID-19, coronavirus, cardiology, shock, infarction, arrhythmias

Dès le début de la crise du COVID-19, les médecins ont alerté la communauté scientifique sur l'apparition des problèmes respiratoires aigus sévères liés à des atteintes pulmonaires virales. Ces pneumonies entraînent pour la grande majorité des patients la nécessité d'une oxygénothérapie et dans 5 à 10% des cas le recours à une ventilation assistée voire la mise en place d'une ECMO en cas de situation incontrôlée. Les facteurs de mauvais pronostic observés sont principalement l'âge, la présence de comorbidités dont l'HTA, le diabète, ou l'obésité mais aussi les maladies cardio-vasculaires (CV). Les coronavirus sont connus pour attaquer le système CV, et il semble par ailleurs que le virus puisse s'attaquer directement au muscle cardiaque. Des données relayées par les médecins chinois, italiens e.a. démontrent qu'en dehors des poumons, des malades développent des problèmes cardiaques parfois sévères sous forme de myocardite aiguë, d'un syndrome coronaire aigu (SCA), ou des arythmies entraînant chez les plus atteints de l'insuffisance cardiaque, un état de choc ou un arrêt cardiaque. Une atteinte cardiaque est donc un facteur qui concourt au mauvais pronostic de l'affection virale et qu'il faut détecter. Les malades qui ont un SCA mais dont le tableau pulmonaire est à l'avant plan risquent de voir leur prise en charge cardiologique dangereusement retardée. À l'inverse, des patients qui se présentent avec un tableau d'apparence purement « cardiologique » risquent de ne pas être adéquatement diagnostiqués comme COVID-19. Enfin, l'attention portée sur le COVID-19 et la peur du patient vis-à-vis de la contagiosité de ce virus risquent de retarder leur venue à l'hôpital. Ces données impactent directement la façon dont les médecins et les hôpitaux doivent penser aux patients cardiaques COVID-19, en particulier dès les premiers signes de la maladie. Il est donc primordial de disposer de recommandations pour la prise en charge de toutes les personnes ayant des problèmes cardiaques préexistants et ceux dont l'atteinte myocardique par le virus est démontrée.

## INTRODUCTION

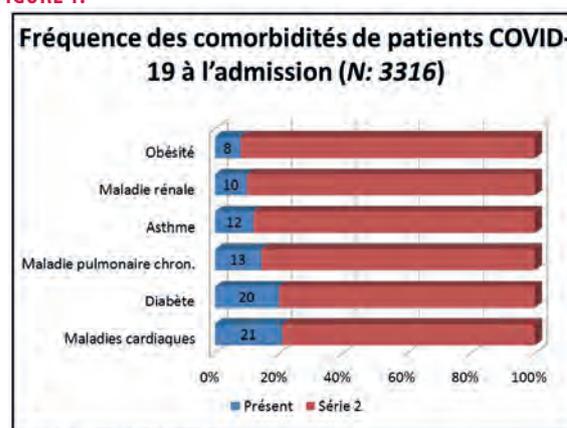
Depuis quelques mois, le monde fait face à une pandémie de syndromes respiratoires aigus sévères (ARDS) causés par un nouveau coronavirus dont le matériel génétique est similaire à plus de 80% avec celui de chauves-souris (*bat-SL-CoVZC45*, *bat-SL-CoVZXC21*) (1). Les coronavirus sont des virus à ARN connus depuis longtemps des scientifiques et du monde médical, en particulier pour leur capacité à causer des pneumonies chez l'humain, parfois à l'issue fatale. Ces virus ont par ailleurs un tropisme pour le système cardio-vasculaire (CV). Ils sont particulièrement nocifs chez des sujets présentant des comorbidités, comme en témoignent les précédentes épidémies virales telles que le MERS (*middle east respiratory syndrome coronavirus*) ou le SRAS-COV (*acute respiratory syndrome coronavirus*). Mieux comprendre les effets de COVID-19 sur le système CV est essentiel pour combattre efficacement ce nouvel agent pathogène. Cet article passe en revue ce qui est actuellement connu d'un point de vue cardiologique sur ce nouveau virus.

## FACTEURS DE RISQUE ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES PRÉEXISTANTES

Avec le recul actuel dont on dispose, on constate que l'infectiosité (ou nombre de reproduction d'un germe pathogène) et la virulence du COVID-19 (dénommé initialement 2019-nCoV puis 'SARS-CoV-2' par l'OMS) sont supérieures à la grippe saisonnière. Dans la province de Hubei où ce nouveau pathogène est soupçonné être apparu en décembre 2019, 81% des cas ont été classés comme légers, mais 14% étaient graves et 5% nécessitaient des soins intensifs (S.I.). Le taux de létalité global moyen était de 2,3 % mais variait considérablement selon les moyens mis en œuvre pour soigner les populations et également selon les classes d'âge. Faible chez les moins de 60 ans, la mortalité observée entre 70 et 79 ans était d'environ 8,0 %, mais dépassait les 14% chez les octogénaires (2). Force est donc de constater que le nombre de décès est beaucoup plus élevé que l'estimation initiale présentée par les autorités chinoises ou que les précédentes épidémies de SRAS-COV (Sarbecovirus, années 2002-2003 : 916 morts) ou du METS-CoV (Merbecovirus, années 2012-13 : 800 morts) au Moyen-Orient (3,4). Notons encore qu'une proportion faible (1.2% selon les chinois) des personnes atteintes reste mystérieusement asymptomatique (porteurs sains) (5). Face à l'ampleur d'un désastre humanitaire qui s'annonçait comme rapide, l'OMS a considéré le 11 mars 2020 (trop tardivement selon certains experts) que l'épidémie était devenue « pandémie » et que les moyens à mettre en œuvre pour la combattre devenaient une urgence mondiale (6). Aujourd'hui, on ne parle déjà presque plus de pandémie mais du risque d'endémie lié à un virus qui ne disparaîtrait plus jamais. Les taux les plus élevés de décès sont sans surprise enregistrés chez les patients les plus vulnérables, dont

les cardiaques. Ceci a déjà été observé précédemment pour les virus respiratoires comme en 2013 lors de l'infection par l'influenza H7N9 où plus de 60% des patients sévèrement atteints présentaient au moins une comorbidité ou une maladie cardiaque chronique (7). L'infection par d'autres beta-coronavirus comme le MERS-COV était aussi plus susceptible de se produire chez les patients présentant une maladie CV préexistante (8). Une estimation précise du nombre de patients cardiaques atteints du COVID-19 reste toutefois, une entreprise périlleuse compte tenu de l'absence de dépistage à grande échelle au sein de la population générale, dans les hôpitaux ou les maisons de retraite et de soins. De nouveaux tests sérologiques seront probablement disponibles à plus grande échelle dans un avenir proche, mais il aurait été idéal de connaître ce chiffre dès le début de l'épidémie. Une première analyse réalisée rétrospectivement sur les premiers patients chinois indique que l'HTA, le diabète touchaient respectivement 15 et 20% d'entre eux. La prévalence des maladies CV était chez cette quarantaine de patients chinois d'environ 15% (9). Les données ISARIC (*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium*), vont dans le même sens (Figure 1). Selon une autre enquête chinoise portant sur les données de 1099 patients, l'hypertension était présente dans près de 15%, le diabète dans 7% environ, la maladie coronaire dans seulement 2.5% (10). Au sein des instituts de soins chroniques, les données épidémiologiques sont différentes de la population générale comme on pourrait s'y attendre. Ainsi, dans un registre américain réalisé au sein de maisons de soins, la grande majorité des résidents COVID-19 (+) étaient hypertendus ( $\pm 67\%$ ), cardiaques ( $\pm 60\%$ ), ou souffraient d'une maladie rénale ( $\pm 40\%$ ), ou d'un diabète ( $\pm 31\%$ ). Cancers, maladies pulmonaires étaient aussi des pathologies chroniques fréquentes (11).

FIGURE 1.



Adapté de l'ISARIC COVID-19 database

Database ISARIC (*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium*) dévoilant la fréquence des comorbidités chez des patients COVID-19. Dans ce registre international, la présence de maladies cardiaques des personnes touchées par le virus est la situation la plus fréquemment rencontrée.

Cela aura un impact sur les chiffres de mortalité du virus en Belgique qui a fortement touché les maisons de repos et soins (MRS) et déclenché une vaste réflexion sur l'absence de mesures prises par les autorités pour protéger les séniors. Comme dans les MRS, les patients admis aux S.I. présentent une maladie cardio-vasculaire dans plus de 50% des cas, et une fois sur trois, ces malades critiques présentent au moins 2 comorbidités (12). Comme déjà observé pour des infections respiratoires virales similaires, tous ces facteurs sont de mauvais pronostic et prédisent l'apparition de nouvelles atteintes cardiaques, et l'évolution du malade vers un état de choc, une défaillance multi systémique, une arythmie ventriculaire létale (4).

## COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU COVID-19

Les statistiques concernant les atteintes cardiaques liées au COVID-19 sont encore très limitées dans les pays occidentaux. Elles sont non seulement incomplètes mais on fait face à une absence de comparaison directe entre les patients « naïfs » qui développent des complications cardiologiques et ceux déjà cardiaques avant d'être infectés et qui suite au virus se déstabilisent.

### SYMPTÔMES D'ALLURE CARDIOLOGIQUES

Selon la data base ISARIC, environ 10% de patients se présentent avec des douleurs thoraciques suspectes. Toutefois, les symptômes « cardinaux » de l'infection sont la température (56%), puis la dyspnée et la toux (48%). La perte de l'odorat et du goût sonne également comme des symptômes très sensibles pour suspecter la maladie. Or, un SCA peut se présenter d'une manière similaire avec de la dyspnée, et un diagnostic correct n'est pas forcément établi d'emblée. S'il est difficile de lier toutes les douleurs thoraciques d'apparence 'cardiaques' à des atteintes myocardiques plutôt que pulmonaires, il est certain que le virus peut causer des dommages sévères hors des voies respiratoires dont le cœur. Les atteintes cardiaques diverses comme des arythmies, des syndromes coronaires, des états de choc hémodynamiques sont d'ores et déjà rapportées par les équipes de terrain. D'autres organes sont aussi le lieu de complications comme des lésions dermato, oculaires, hépatiques (et cholestase) ou rénales (glomérulonéphrites, nécroses tubulaires). Par ailleurs, les taux d'embolies pulmonaires semblent être également élevés. Dans une étude portant sur 214 patients COVID-19, plus de 36% présentaient des manifestations neurologiques (13). Sous l'impulsion de l'ISARIC et l'OMS, un questionnaire européen dénommé CAPACITY-COVID va servir dans le futur de registre de référence. Mis en place depuis fin mars ([www.capacity-COVID.eu](http://www.capacity-COVID.eu)) il permettra un meilleur cadastre des présentations cliniques des patients COVID-19 (14). L'espoir de cette initiative est

également d'aider à identifier l'incidence réelle des complications CV des patients atteints de COVID-19, et de suivre l'évolution clinique des patients cardiaques.

### PATIENTS HYPERTENDUS, ET RÔLE DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE DANS L'INFECTION COVID-19

Des inquiétudes ont été relayées dans la presse médicale et grand public concernant l'usage dans l'HTA d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) vis-à-vis du COVID-19. Ces inquiétudes sont basées sur la forte prévalence de l'HTA des patients malades (traités par IECA) et sur les mécanismes développés par le virus pour infester les cellules de l'organisme hôte. L'infection des voies respiratoires par COVID-19 est déclenchée par la liaison du virus à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ou ACE2 pour *Angiotensin-Converting Enzyme-2*) située à la surface de l'épithélium des voies respiratoires, mais aussi des vaisseaux, et du cœur. L'ACE2 est l'homologue de l'ACE1, qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Pour rappel, l'ACE-I joue un rôle néfaste dans l'organisme en majorant e.a. la tension artérielle. Cette enzyme est très impliquée dans l'insuffisance cardiaque par le biais du système rénine-angiotensine. Si la liaison de l'ACE2 au virus permet à ce dernier de pénétrer les cellules épithéliales pulmonaires, elle est également largement exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires cardiaques, mais aussi des reins, du foie, de l'intestin, etc. En d'autres termes, le coronavirus peut probablement pénétrer dans n'importe quel tissu ou organe tant que le nombre nécessaire d'ACE2 est disponible. Une fois exposés au coronavirus, ces organes peuvent également être profondément affectés et déclencher secondairement une réponse immunitaire intense liée à l'activation de diverses cellules immunitaires (lymphocytes T6, T8, etc...). Dans une cascade immunitaire que l'on pense incontrôlée (« *cytokine storm* »), ces cellules libèrent de nombreuses interleukines (IL6, 17, ...) et autres cytokines qui provoquent l'atteinte multi-systémique irréversible qui emporte nombre de patients. Compte tenu de l'importance de l'ACE2 dans la pénétration des COVID-19, il a été suggéré que les médicaments agissant sur l'ACE-I et 2 pourraient contribuer à majorer la sévérité de la maladie. Les données sont expérimentales et conflictuelles. En l'absence d'évidence clinique que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion aggravent réellement la maladie, la Société Européenne d'Hypertension recommande chez les patients stables (infectés ou suspects de l'être) de ne pas stopper ces traitements à l'heure actuelle.

## ATTEINTE SYSTÉMIQUE VASCULAIRE

Les présentations cliniques très variées et multi-systémiques observées chez les patients laissent à penser que les formes les plus graves de l'affection s'apparentent plus à une maladie inflammatoire sévère qu'à une infection virale. Les résultats d'analyses histo-pathologiques de patients sévèrement atteints indiquent en effet qu'il existe une sur-activation des cellules T CD8 e. a. chargées de granules cytotoxiques (↗ lymphocytes Th17 sécréteurs de diverses IL). Une des hypothèses est que le recrutement de cellules immunitaires, soit par l'infection virale elle-même de l'endothélium ou médiée par des processus immunitaires pourrait entraîner un dysfonctionnement endothélial « généralisé » associé à de l'apoptose. Ceci explique les atteintes ischémiques multiples : SCA, AVC, embolies, ischémie intestinale, gangrènes) telles qu'observées de par le monde. Ces craintes viennent d'être étayées par un groupe suisse qui dans une correspondance avec le Lancet a démontré que l'infection virale touchait préférentiellement les cellules endothéliales humaines qui tapissent les différents lits vasculaires de nos organes (poumons, rein, cœur, ...). Rapportées chez 3 patients, ces inflammations vasculaires conduisent à de l'occlusion vasculaire, et à la mort cellulaire. Parmi les patients rapportés, citons celui d'une femme de 58 ans qui a succombé brutalement d'un SCA de type STEMI. Son autopsie a prouvé la présence d'une cicatrice d'infarctus comme attendu mais aussi de lésions inflammatoires vasculaires sévères sans signes typiques de myocardite (15). Sur un autre patient dont la présentation clinique était totalement différente (ischémie mésentérique), l'analyse histologique de l'intestin réséqué a également confirmé la présence massive de processus inflammatoires vasculaires occlusifs. Ces phénomènes jouent un rôle important dans l'évolution clinique des patients et pourraient conduire à changer les stratégies thérapeutiques poursuivies actuellement.

## ATTEINTES CARDIAQUES AIGÜES

Dans le contexte du syndrome de détresse respiratoire aigu tel que vécu par 20% des patients, il est logique qu'un certain nombre développe des lésions cardiaques. Les atteintes cardiaques au décours de la maladie sont diverses et prennent parfois la forme d'une élévation isolée des marqueurs biologiques du dommage myocardique (troponine, CPK, CKMB), ou d'atteintes structurelles bien identifiables par les examens complémentaires. Au début de l'épidémie à Wuhan, sur les 41 premiers patients COVID + souffrant de pneumonie virale, les médecins ont relevé dans 12% des cas des probables lésions cardiaques aiguës (niveaux de troponine-HS > 28pg/ml). Les complications les plus courantes de ces patients n'étaient toutefois

pas cardiologiques. L'ARDS (29 %), une virémie (15 %) étaient à l'avant plan. Sans être exclusif d'une atteinte cardiaque aiguë, la troponine s'élève aussi dans l'insuffisance rénale. Or une baisse significative de la perfusion rénale est observée dans plus de 70% des patients admis aux S.I (16). Dans cette cohorte chinoise, un patient sur trois est admis aux S.I. Un taux de décès moyen de 15% est observé, en grande partie suites à des complications hémodynamiques, multi-organiques chez ceux qui avaient développé au départ une atteinte cardiaque (17). Ces observations ont également été rapportées lors de précédentes épidémies virales pulmonaires. L'origine de ces atteintes cardiaques est multifactorielle : inflammation généralisée et « vascularite », infection et conséquences hémodynamiques sévères qui s'en suivent comme le choc ou l'ARDS (Figure 2). Tant l'inflammation que ses conséquences peuvent causer une rupture de plaque d'athérome préexistante (→ thrombose coronaire aiguë → STEMI), ou une forte réduction de la perfusion coronaire en oxygène (→ ischémie sévère → infarctus de type 2). Dans plusieurs rapports, dont une méta-analyse ne portant toutefois que sur 341 patients, le niveau de troponine I cardiaque était significativement plus élevé chez ceux qui présentaient une atteinte virale sévère et suggérait que ces patients se compliquaient d'un infarctus (en majorité de type 2) (18).

La recommandation principale est de garder à l'esprit qu'un bilan cardiologique doit être poussé le plus loin possible en présence de douleurs thoraciques évocatrices, d'altérations de l'ECG, ou échographiques. À l'inverse une élévation isolée des marqueurs biologiques du dommage cardiaque ne doit pas nécessairement conduire à des tests invasifs. Le tout est à interpréter dans le contexte clinique.

## Myocardite

La myocardite est par définition une maladie inflammatoire du muscle cardiaque causée par l'infiltration au sein des myocytes de cellules « immunocompétentes ». Des autopsies de patients du COVID-19 ont révélé des infiltrations pulmonaires et myocardiques par des cellules inflammatoires mononucléaires, traduisant une attaque virale ou une intense réaction immunitaire déclenchée (19). La présence des récepteurs ACE-2 au niveau cardiaque profite au COVID-19 pour infester les cellules. Biologiquement, la myocardite se reflète par une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques comme déjà rappelé. Ce processus inflammatoire peut faire suite à tout type de lésion cardiaque. L'affection est de nature complexe et présente de multiples visages et étiologies dont des maladies infectieuses de tout bord (virales, bactériennes, mais aussi protozoaires, ou parfois fongiques...).

FIGURE 2.

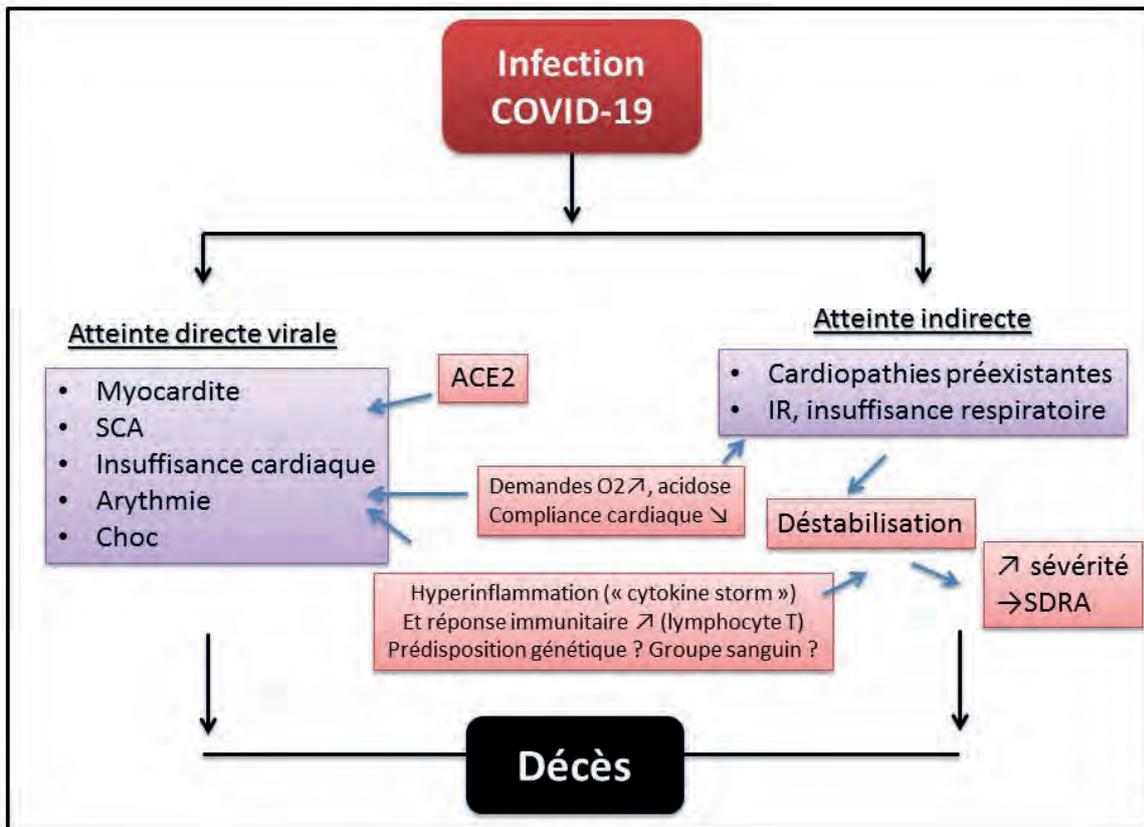


Diagramme expliquant les deux processus majeurs conduisant au décès d'un patient. L'atteinte virale peut être directe et conduire à un tableau cardiaque aigu, ou indirect et faire intervenir des processus immunitaires et inflammatoires. SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu, SCA : syndrome coronaire aigu.

La myocardite aiguë est souvent le résultat non seulement d'une infection virale qui nécrose directement le myocarde mais aussi la conséquence comme décrit précédemment d'une réponse immunitaire excessive qui est à l'origine déclenchée par l'organisme pour éliminer l'agent infectieux. Actuellement pour le COVID-19 on ne connaît pas le(s) mécanisme(s) qui conduisent à l'inflammation du cœur. Les entérovirus ont un tropisme direct pour les cardiomyocytes qu'ils « lysent » et sont impliqués par ce mécanisme dans des cas de myocardites fulminantes (20). Le COVID-19 pourrait infecter les cellules cardiaques de la même manière et les lysé secondairement après réplique de leur ARN. La découverte du virus dans les cardiomyocytes étaye cette hypothèse. D'autres virus comme le parvovirus B19 ciblent les cellules endothéliales vasculaires cardiaques. Le corona aurait des propriétés similaires comme expliqué précédemment. Les mécanismes pathogènes par lequel le B19 exerce son action sont multiples et peuvent impliquer une cytotoxicité directe sur les protéines cellulaires, une activation de l'interleukine-6 (IL-6), la production de facteurs de nécrose tumorale, ainsi que la stimulation d'un processus d'apoptose et d'autolyse. L'infection des cellules endothéliales est également associée

à la chronicisation de la maladie, et plus tard au développement d'une cardiopathie dilatée, avec altération de fonction du ventricule gauche (VG). Les conséquences à long terme du COVID-19 ne sont évidemment pas encore évaluables mais on peut penser par les similitudes entre les 2 infections que certains patients ne sortiront pas indemne de leur myocardite. Des COVID-19 ont en effet présenté des formes de myocardites sévères avec altération aiguë de la fonction du VG. Le diagnostic d'une myocardite quant à lui n'est pas aisé. L'aspect ECG le plus typique de la myocardite est généralement l'apparition de changements non spécifiques de l'onde T (ondes T négatives) comme on pourrait le voir dans le SCA ou l'hypertrophie ventriculaire gauche. D'autre part, des ECG de patients avec myocardite étaient similaires à ceux d'un STEMI, ou des patients développant un syndrome de Takotsubo. Les examens complémentaires aident à faire la différence. Dans la myocardite, des niveaux de troponine très élevés (>10.000ng/L), signent une atteinte cardiaque parfois fulminante. En ce qui concerne le pronostic, quelques décès de patients COVID-19 liés à ces myocardites sont rapportés, toutefois l'incidence semble heureusement faible voire anecdotique. Les implications thérapeutiques

qui découlent de ces observations sont importantes. Sous support inotrope, des réanimateurs ont pu observer que certaines myocardites qui au départ prenaient une tournure foudroyante ont finalement vu une fin heureuse. Il a par ailleurs été rapporté des normalisations des paramètres hémodynamiques, de l'oxygénation, de la fonction cardiaque lors de l'administration de traitements modulant l'inflammation comme la méthylprednisolone (hautes doses jusque 200mg/jour), ou des immunoglobulines (20 g/jour) (21).

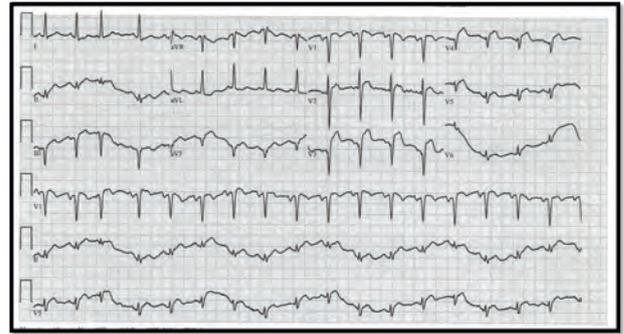
### Syndrome coronaires aigus (SCA)

Une hypoxémie profonde associée à une tachycardie peut entraîner des douleurs thoraciques et des modifications électrocardiographiques évoquant une ischémie myocardique. Lorsque les biomarqueurs sont altérés, un infarctus du myocarde de type 2 peut être suggéré, et cette situation est fréquente aux S.I. En particulier, des données récentes en provenance de Chine suggèrent que les lésions myocardiques au cours d'une infection par COVID-19 - comme l'indiquent les taux élevés de troponine - représentent un indicateur puissant prédisant un risque plus élevé de complications et de décès. Les SCA de type STEMI déclenchés par le corona ne sont pas aussi fréquents qu'il n'y paraît. Nous n'avons connu qu'un cas isolé de STEMI co-associé à du COVID-19. Il s'agissait d'un homme de 68 ans hypertendu et diabétique de type 2, qui a été conduit aux urgences par sa famille pour altération de l'état général depuis une semaine avec dyspnée, toux sèche, frissons et confusion. La famille signale une notion de douleur thoracique droite il y a plusieurs jours. Le bilan d'admission diagnostique une pneumonie interstitielle bilatérale hypoxiémiant type de l'origine virale à SARS-CoV2. L'ECG d'admission met en évidence un rythme sinusal régulier, toutefois tachycarde à 102 /min et un sus-décalage ST V2-V4 avec présence d'ondes Q, y compris dans le territoire inférieur signant un syndrome coronarien STEMI subaigu antérieur (Figure 3).

Le bilan angiographique de ce patient a montré une lésion subocclusive de l'IVA ayant bénéficié avec succès de l'implantation d'un stent (Figure 4).

L'échographie cardiaque transthoracique a montré une akinésie apicale et antérieure avec altération modérée de la fonction globale du ventricule gauche. Le patient nécessitera dans un premier temps un support ventilatoire non invasif et puis une intubation orotrachéale sera nécessaire quelques jours plus tard. Le pic de troponine était de 1571ng/m, celui des CK à 4.26µg/l. Même s'il est impossible rétrospectivement d'incriminer dans ce cas précis ce SCA à l'atteinte virale qui fut détectée peu de temps après, le lien entre le SCA et les patients COVID-19 est établi. Un SCA dans ce contexte s'explique par l'âge, les

FIGURE 3.



ECG: rythme sinusal normal, 104/min. Intervalle PR 150ms. Présence d'un sus-décalage du segment ST antérieur (V1 à V4), associé à une image d'une séquelle d'infarctus antérieure et inférieure (DIII, aVF).

FIGURE 4.

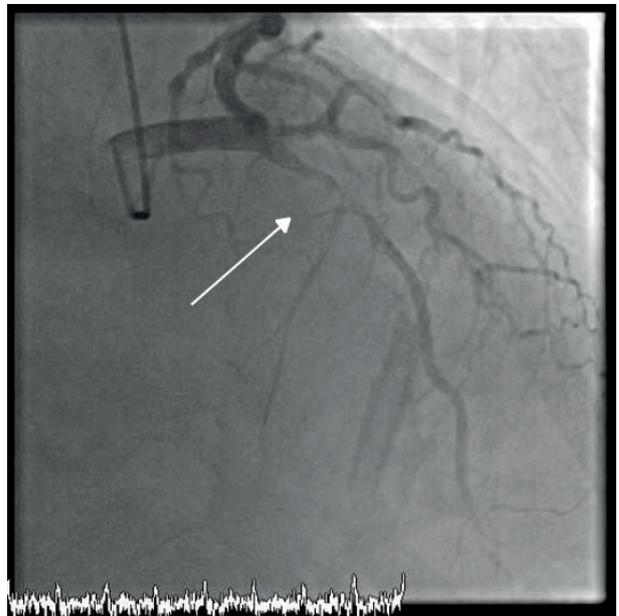
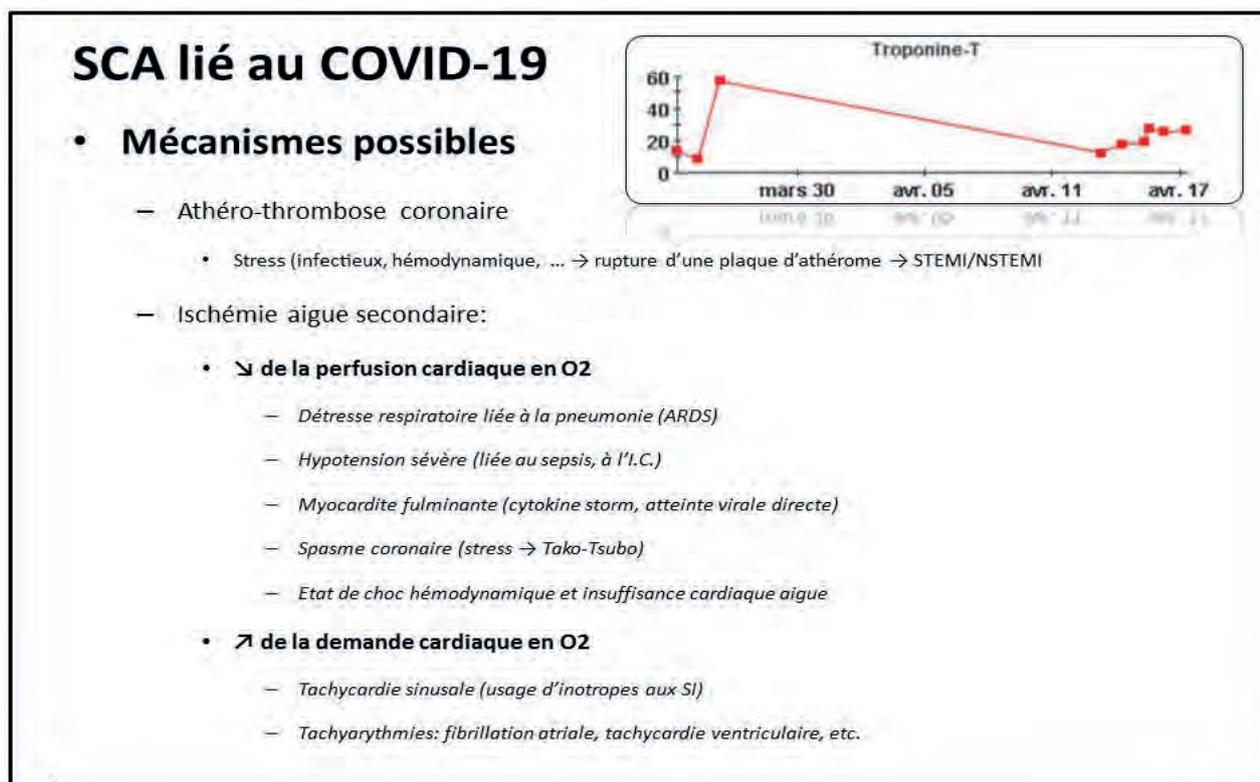


Image coronarographique dévoilant la sub-occlusion de l'IVA proximale.

comorbidités, l'état respiratoire et hémodynamique, l'ARDS, et l'état de choc. Le processus inflammatoire est facteur déstabilisant des plaques d'athérome, et le tropisme du virus pour les cellules endothéliales vasculaires peut expliquer des thromboses aiguës (Figure 5).

Plusieurs publications ont tenté de faire un cadastre des SCA. Sur 138 patients en majorité des hommes d'âge moyen de 56 ans (42-68 ans) hospitalisés à l'hôpital universitaire Zhongnan de Wuhan en Chine, 7% ont présenté un syndrome coronarien aigu (22). 26 % des patients ont dû être rapidement (dans un délai moyen d'un jour après admission) admis aux S.I. suite à l'apparition de complications, en majorité un ARDS (61.1%).

FIGURE 5.



Mécanismes possibles conduisant à un SCA lors qu'un patient est atteint du COVID-19. MOF: multiple organ failure, SI: soins intensifs, ARDS: syndrome de détresse respiratoire aigüe, I.C. insuffisance cardiaque.

Plus de 70% parmi eux avaient des comorbidités et 1 sur 4 une maladie cardio-vasculaire préexistante. Une fois aux S.I., 22.2% de ces patients critiques ont présenté un SCA. Le niveau de troponine I était en moyenne de 11.0 pg/ml (5.6-26.4) comparé à la valeur de 6.4 pg/ml (2.8-18.5) pour les autres patients sans nécessité de soins aigus. Une telle observation rejoint une publication du Lancet de janvier 2020 où 12% des patients COVID hospitalisés étaient considérés comme compliqués d'une atteinte cardiaque comme en témoignait des niveaux de Troponine I élevés. Il n'y a pas de détails concernant la nature de cette atteinte. Dans cette même publication, il faut notifier également qu'aucun des patients n'a présenté de douleurs thoraciques à l'admission et que le symptôme cardinal était la dyspnée. Enfin, les médecins ont notifié ces atteintes myocardiques chez 1 patient sur 3 lorsqu'ils étaient admis aux S.I. (23).

D'autre part, cette pandémie a un impact négatif sur la prise en charge des SCA. En chine, comme en Italie il a été observé un délai 'anormalement long' dans la prise en charge tant de patients COVID-19 (+) ou (-) et présentant un tableau d'infarctus. Ce délai est parfois la conséquence d'une mauvaise perception par le patient de ses symptômes (délai allongé entre le début des symptômes et l'appel des secours) ou la crainte d'être hospitalisé dans un

service où indubitablement il pourrait contracter le COVID-19. On constate également dans la majorité des centres une diminution des admissions pour SCA. La revascularisation rapide reste le traitement de choix du STEMI, même en présence d'une infection COVID-19 prouvée. Le recours à la fibrinolyse doit être réservé aux patients n'ayant pas accès à ce traitement de premier choix. Afin de permettre de poursuivre une telle activité, il a été recommandé aux services de réorganiser les salles d'urgence et de cathétérisme cardiaque. Le but étant d'adapter les procédures pour permettre aux patients COVID (+) ou suspects de l'être de bénéficier d'une revascularisation tout en garantissant à ceux qui sont testés négatifs pour le virus la sécurité de ne pas contracter le virus durant leur séjour hospitalier. Quant aux positifs, ces recommandations visent bien entendu à protéger le personnel soignant.

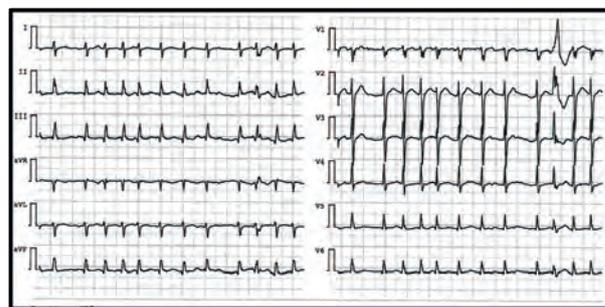
### ECG et Troubles du rythme

L'infection du COVID-19 ne s'accompagne pas de modifications ECG typiques que l'on pourrait facilement détecter. Il n'existe pas d'arythmies cardiaques spécifiques de la maladie non plus, toutefois une certaine discordance entre la fréquence cardiaque et la température a été observée chez les patients atteints de COVID-19. La

fréquence cardiaque semble chez certains être plus lente qu'attendu au vu des niveaux de température. Ce phénomène a également été observé dans d'autres maladies infectieuses telles que la fièvre typhoïde. Par ailleurs, une aggravation d'un trouble de conduction préexistant (nœud sinusal, bloc AV) peut se produire chez les patients atteints d'une infection COVID-19, en particulier en cas d'atteinte myocardique et de SCA. Chez les patients gravement malades dans l'unité de S.I., une bradycardie voire des asystolies transitoires par arrêt sinusal peuvent se produire lorsque le patient est placé en décubitus ventral. Ceci s'expliquerait par une augmentation transitoire du tonus vagal. Toutefois, l'hypoxémie peut jouer un rôle également. Il est reconnu que la « simple » grippe saisonnière (Influenza) est un important déclencheur de maladies cardiaques, d'hospitalisation, syndrome coronarien aigu, et en particulier d'arythmies ventriculaires sévères comme cela a été démontré e.a. chez des sujets appareillés de défibrillateurs (24). ARDS, choc et arythmies sont les trois principales complications des patients avec une pneumonie sévère due au COVID-19. Par arythmie, on entend toutes anomalies du rythme cardiaque, depuis la tachycardie sinusale du patient fiévreux ou choqué aux arythmies les plus sévères. Le risque rythmique du COVID ne diffère pas beaucoup des patients généralement admis dans des contextes de maladies sévères, en particulier pour la FA. Notre expérience le confirme. Nous vivons actuellement l'histoire d'un jeune patient qui fut admis en urgence en raison d'un syndrome grippal avec fièvre à 40°C, frissons et toux sèche et majoration progressive d'une dyspnée. Un CT thoracique réalisé d'emblée montre des opacités en verre dépoli prédominant dans le lobe inférieur gauche. L'évolution de ce patient a nécessité au départ une oxygénothérapie par Optiflow, par la suite une ventilation mécanique invasive (associé à un procubitus), un traitement par NO inhalé et finalement mise en place d'une ECMO. L'état hémodynamique du patient a nécessité l'usage de Noradrenaline. Durant son évolution, il a présenté plusieurs épisodes de FA, somme toute banales qui ont été facilement jugulés (Figure 6).

Mais l'expérience d'autres sur le terrain ont parfois été diamétralement opposée, avec des cas d'arythmies sévères et de morts subites. Les causes sont évidemment multiples : SCA, myocardite, troubles ioniques, troubles de l'oxygénation, etc. Ainsi, dans une étude du JAMA, une forte prévalence d'arythmies cardiaque a été observée (16.7%) chez des patients chinois atteints d'une pneumonie. L'état clinique précaire du patient est à nouveau un facteur de risque, en particulier lorsque son état nécessite un séjour aux S.I. (22.2% vs 6.9% non S.I.) (25). Comme déjà exposé, ces patients sont plus âgés, présentent plus co-morbidités et mais ont généralement des taux de D-dimères, CKMB et troponines majorés. Ceci n'est donc pas vraiment une surprise. Le détail des arythmies observées n'est pas spécifié, mais en

FIGURE 6.



ECG : monitoring d'un patient de 48 ans, admis aux S.I. pour pneumonie sévère hypoxémiante. Développement d'une fibrillation auriculaire rapide, alors que le patient n'était pas connu pour ce type d'arythmie.

se basant sur les précédentes épidémies virales, la fibrillation auriculaire et les arythmies ventriculaires sont les principales arythmies auxquelles on se trouve généralement confronté. Ces données indiquent aussi que les patients les plus sévèrement atteints par la pneumonie devraient précocement être mis sous monitoring. Par ailleurs, pour les patients les plus gravement touchés et présentant une instabilité hémodynamique due à une TV ou à une FA/flutter rapides, l'amiodarone par voie intraveineuse est le médicament antiarythmique de choix. Toutefois, il est préférable d'éviter sa combinaison avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine lorsque ces dernières sont utilisées.

#### Choc cardiogénique

Un SCA, une myocardite fulminante, une arythmie rapide non contrôlée comme une FA, une TV peuvent s'accompagner d'un choc cardiogénique (CC). Dans le contexte infectieux, l'origine du choc n'est pas toujours clairement définie. ECG, échographie cardiaques, monitoring hémodynamique invasifs sont des éléments qui seront appréciés à leur juste valeur pour aider au diagnostic. Le pronostic du CC reste dans la majorité des cas sombre.

#### Quelles considérations cardiaques lors de traitements pharmacologiques du COVID-19

Certains médecins privilégient les traitements « supportifs » (oxygénothérapie, traitements antibiotiques si doute sur une surinfection bactérienne) car en l'absence de vaccin, les traitements « curatifs » du COVID-19 sont actuellement tous expérimentaux, parfois donnés à titre compassionnel comme le remdesivir (inhibiteur viral) de Gilead Sciences (CA, USA) ou en off-label comme l'hydroxychloroquine. Cette dernière a vu son usage dans le COVID acceptée depuis le 28 mars par l'Emergency Use Authorisation. À l'heure d'aujourd'hui l'efficacité de la plupart de ceux-ci n'est pas toujours connue, il y a urgence sanitaire

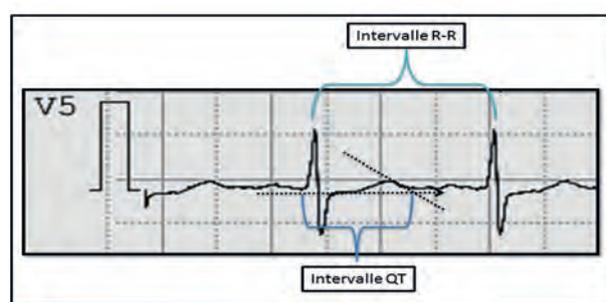
mais cela ne doit pas enlever la rigueur avec laquelle les investigations sont menées. Annonces et contre-annonces dans la presse sur l'effet ou non de ces molécules en dit long sur les batailles commerciales qui se jouent en coulisse. Pour exemple, le jeudi 23 avril fera date. « Par erreur » une déléguée de l'OMS a laissé entendre sur le site web de l'agence que le remdesivir ne serait pas efficace. L'information reprise par le Financial Times conduit en quelques secondes l'action de GILIEAD cotée au Nasdaq dans une chute sans précédent, et affole le reste des marchés. Car le monde économique n'est pas prêt à poursuivre un long confinement et avait mis beaucoup d'espoir dans la molécule pour en sortir. En dehors de ces considérations, l'évidence est que certaines substances peuvent avoir des conséquences cardiaques sévères et qu'il est important de connaître car même des sujets indemnes de tous commémoratifs cardio-vasculaires peuvent en souffrir.

#### Usage de l'hydroxychloroquine et l'Azithromycine

À l'heure actuelle, il est supposé que certains médicaments utilisés dans la prophylaxie du paludisme comme l'hydroxychloroquine, soient efficaces dans le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2. Selon le baromètre publié par SERMO (société de sondage), l'utilisation de l'hydroxychloroquine fait partie des médicaments les plus prescrits (analgésiques, azithromycine) dans la maladie, par exemple elle serait donnée dans 72% des cas COVID en Espagne, 49% en Italie, 23% des cas en France (26). Prouvé *in vitro*, l'hydroxychloroquine serait efficace sur le COVID-19 via des effets sur le pH endosomal et la glycosylation des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 qui sont nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule. Le traitement est administré avant même d'avoir les preuves cliniques de son efficacité. La revue Prescrire quant à elle soulève le scepticisme grandissant qui entoure ce traitement et les effets secondaires potentiellement sévères causés par ces molécules. La substance possède des propriétés d'inhibition des canaux sodiques, potassiques repolarisants et est inotrope négative. Un traitement chronique peut provoquer des cardiopathies, avec altération des fonctions du VG, des troubles de la conduction avec bradycardie. En aigu, la molécule peut également allonger l'espace QT et être la cause de Torsades de Pointes. Le seuil de 500ms pour l'espace QT serait atteint dans 11% des cas et 12% des patients présenteraient un allongement du QT de plus de 60ms selon une étude non « peer reviewed » portant sur 84 patients du NYU Longone medical center. Selon l'ANSM en France, le centre de pharmacovigilance de l'hexagone a déjà rapporté depuis mars une centaine de cas avec effets secondaires variés. Une deuxième enquête a été mise sur pied, et a rapporté 43 cas graves sous hydroxychloroquine seule ou en association, dont

7 décès par mort subite sans parler des syncopes, rythmiques causées par un allongement excessif du QT (27). L'azithromycine, antibiotique largement utilisé, est aussi utilisé dans le COVID-19 mais est aussi reconnue comme une cause pharmacologique d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies graves et de risque accru de mort subite. La substance pourrait être utilisée seule sans monitoring ECG. Associée à l'hydroxychloroquine, comme prôné en France par le Prof. Didier Raoult, la bi-thérapie a été utilisée chez des patients avec semble-t-il plus de succès. Manipuler ces substances en minimisant les dangers est possible, mais une mesure adéquate du QT est nécessaire en utilisant la tangente (Figure 7). LE QT doit par ailleurs être corrigé pour la fréquence selon la formule de Bazett.

FIGURE 7.



Mesure de l'intervalle QT par la tangente.

Il est utile de rappeler que l'âge, le sexe féminin, des troubles ioniques, de l'insuffisance rénale mais aussi la combinaison de divers produits majorant le QT sont des facteurs de risque pour les torsades de pointes. La prudence est donc de mise comme rappelé par la majorité des sociétés savantes de cardiologie qui ont édités des règles concernant la sécurité du traitement par hydroxychloroquine et la surveillance à mettre en œuvre pour réduire les risques de complications cardiaques (Figure 8).

#### LOPINAVIR/RITONAVIR

Le lopinavir est un inhibiteur de protéase développé initialement pour traiter le VIH. Il est souvent associé au ritonavir, qui prolonge sa demi-vie plasmatique. Pour lutter contre le COVID-19, la molécule a été évaluée dans le cadre de petits essais dont un contrôlé randomisé sur 199 patients qui s'est révélé être négatif. Les effets indésirables gastro-intestinaux, notamment les nausées, les vomissements et la diarrhée, étaient fréquents (environ 50%) dans le groupe lopinavir-ritonavir, toutefois les auteurs ne mentionnaient ni d'allongement du QT ni d'autre toxicité cardiaque particulière (28).

FIGURE 8.

**Recommandations rythmologiques pour l'usage de l'hydroxychloroquine et azithromycine**

- Les traitements ne sont pas destinés à de l'automédication.
- Le traitement se fait en milieu hospitalier et ne devrait pas dépasser 10 jours.
- Une surveillance étroite du rythme et de l'ECG et en particulier de l'intervalle QT sont indispensables chez tous les patients, en particulier l'intervalle QT, le QTc doivent être mesurés avant le traitement.
- Les patients âgés, souffrant généralement d'autres affections, e.a. cardiaques telles que la présence d'une cardiomyopathie, d'un état ischémique, d'une insuffisance cardiaque sont à risque de développer des effets secondaires.
- Il est contre-indiqué d'utiliser l'hydroxychloroquine et l'azithromycine chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc avant traitement (en particulier si le QTc est  $\geq 500$  msec) ou si le patient est porteur connu d'un syndrome congénital du QT long.
- Un traitement par l'hydroxychloroquine et l'azithromycine doit être interrompu si l'intervalle QTc dépasse le seuil de 500 msec ou si le QTc est allongé de plus de 60ms. A l'inverse, en cas de QT de base allongé, mais  $< 500$ ms, ou si le QT ne s'allonge pas plus de 60ms, le traitement antimicrobien est poursuivi mais nécessite un ECG journalier.
- La correction de troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie (valeur cible à maintenir  $> 4$  mEq/L) et de l'hypomagnésémie ( $> 2$  mg/dL) est essentielle.
- Éviter autant que possible l'association de l'hydroxychloroquine avec tout autre agent prolongeant l'intervalle QTc lorsque cela est possible. Exemple amiodarone, sotalol donnés en cas d'arythmies.

Liste des recommandations à suivre en cas de prescription d'hydroxychloroquine et/ou azithromycine.

## LE REDEMSIVIR

Un essai sur 61 patients répartis dans divers centres dans le monde avec cette molécule donnée à titre compassionnel a été récemment publié (29). Non randomisée, sans groupe contrôle, le traitement a permis une amélioration clinique significative dans 68% des cas. La molécule se veut prometteuse, mais son innocuité cardiaque n'est pas connue. Sur cette première série de patients, aucun événement majeur n'a été rapporté, toutefois 60% des patients (essentiellement les intubés) présentaient des effets secondaires dont de l'hypotension.

## AUTRES SUBSTANCES

De nombreuses substances sont à l'étude à travers le monde. Les principaux médicaments disposant d'un potentiel attrait thérapeutique dans le COVID-19 sont les suivants : le favipiravir, la ribavirine, le sarilumab et le baricitinib. Les données actuelles sont trop limitées pour établir des recommandations sur d'éventuels risques cardiaques et en particulier rythmiques.

## CONCLUSION

Apparue en décembre 2019, les infections COVID 19 se sont rapidement répandues dans le monde créant une nouvelle pandémie. Si les complications respiratoires dominent souvent le tableau clinique et sont liées à une mortalité non négligeable, ce virus a des implications cardio-vasculaires (CV) importantes à connaître. Les patients présentant des facteurs de risque CV, notamment le sexe masculin, l'âge avancé, le diabète, l'hypertension et l'obésité, ainsi que les patients souffrant de maladies CV et cérébrovasculaires avérées, ont été identifiés comme des populations particulièrement vulnérables avec une morbidité et une mortalité accrues lorsqu'ils souffrent du COVID-19. Les infections par COVID-19 sont associées à une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques due à des atteintes myocardiques. Des autopsies de patients atteints de l'infection ont révélé une infiltration du myocarde par des cellules inflammatoires mononucléaires interstitielles. Même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement ayant prouvé son efficacité pour combattre le virus, plusieurs substances comme l'hydroxychloroquine sont utilisées et peuvent aussi avoir des répercussions sur le rythme cardiaque et être responsable d'arythmies létales.

## RÉFÉRENCES

1. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
3. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1967-1976
4. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
5. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151.

6. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-COVID-19.pdf>.
7. Gao H-N, Lu H-Z, Cao B, Shang H *et al*. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med*. 2013; 368:2277-2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1305584.
8. Badawi A, Ryoo S *et al*. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect.Dis*. 2016 ; 49, 129–133.
9. Huang C, Li X, Zhao J *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al*; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
11. McMichael M, Currie D, Clark S, Pogojans S, Kay M; *et al*. Epidemiology of COVID-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2005412.
12. Bhatraju P, Ghassemieh B, Michelle Nichols M, Kim R *et al*. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
13. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al*. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020:2020.02.22.20026500.
14. CAPACITY-COVID : a European registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*. 2020; 0, 1–2 doi:10.1093/eurheartj/ehaa280
15. Varga Z, Flammer A, Steiger P *et al*. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
16. Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
17. Huang, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395, 497–506.
18. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020.
19. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020.
20. Chow LH, Beisel KW, McManus BM. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury. *Lab Invest*. 1992;66:24–31.
21. Hongde Hu, Fenglian Ma, XinWei, Yuan Fang. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190
22. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. February 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
23. Huang, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
24. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, *et al*. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol*. 2019;124(1):44-50. doi:10.1016/j.amjcard.2019.04.011.
25. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
26. Consulté le 21/04/20 sur le site <https://www.businesswire.com/news/home/20200402005460/en>
27. <https://ansm.sante.fr/afssaps/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W *et al*. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
29. Grein J, Shin D, Diaz E *et al*. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19 DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.

## AFFILIATIONS

Service de cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Woluwe-Saint-Lambert.

## CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE  
 Cliniques Universitaires Saint-Luc  
 Service de cardiologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Woluwe-Saint-Lambert.  
[christophe.scavee@uclouvain.be](mailto:christophe.scavee@uclouvain.be)

# Manifestations cutanées associées au COVID-19

Marie Baeck, Caroline Peeters, Marie Cuvelier, Laetitia Fameree, Evelyne Harkemanne, Fanny Ickx, Margaux Mairlot, Marine Matthews, Nina Nielens, Laura Nobile, Romane Thirion et Anne Herman

## Cutaneous manifestations associated with COVID-19

Skin manifestations are considered uncommon presentations of COVID-19. Despite reported cases in the literature, no causal link has been formally demonstrated to date. Skin lesions associated with COVID-19 are: 1) rashes that are classically viral or paraviral in nature like exanthemas, urticaria, and erythema multiforme; 2) eruptions that are secondary to the systemic consequences of COVID-19 like vasculitis or thrombotic vasculopathy; 3) rashes induced by drugs prescribed as part of COVID-19; 4) skin lesions like chilblains that are likely to be an indirect consequences of COVID-19 and containment measures.

### KEY WORDS

Skin rashes, COVID-19, exanthemas, urticaria, acro-ischemia, chilblains, containment, pandemic

Les manifestations cutanées sont considérées comme des présentations peu fréquentes du COVID-19. Malgré les cas émergents dans la littérature, aucun lien de causalité n'a, à ce jour, pu être formellement démontré. Parmi les lésions cutanées associées aux COVID-19 notons : i. des éruptions classiquement virales ou paravirales (exanthème, urticaire, érythème polymorphe) ; ii. des éruptions cutanées secondaires aux conséquences systémiques du COVID-19 (vascularite ou vascularopathie thrombotique) ; iii. des éruptions induites par des médicaments prescrits dans le cadre du COVID-19 ; iiiii. et des lésions cutanées telles que les engelures qui sont probablement une conséquence indirecte de la pandémie COVID-19 et des mesures de confinement.

En décembre 2019, une nouvelle infection appelée coronavirus 2019 (COVID-19) est apparue à Wuhan, en Chine. L'agent pathogène responsable du COVID-19 est le « severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 » (SRAS-CoV-2), un virus à ARN de la famille des Coronaviridae. La pandémie actuelle de COVID-19 est une préoccupation mondiale. Les caractéristiques cliniques du COVID-19 ont été largement décrites, avec principalement fièvre et symptômes respiratoires tels que rhinorrhée, toux sèche et dyspnée. Les céphalées, les diarrhées, les myalgies, l'agueusie ou l'anosmie sont moins fréquentes (1). Les patients sévèrement atteints peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë évoluant même dans certains cas vers une défaillance multisystémique avec un taux de mortalité élevé.

Les manifestations cutanées sont considérées comme des présentations peu fréquentes du COVID-19. Malgré les cas émergents dans la littérature, aucun lien de causalité n'a, à ce jour, pu être formellement démontré (2).

## EXANTHÈME, URTICAIRE, ÉRYTHÈME POLYMORPHE, ÉRUPTION PURPURIQUE

Depuis le début de la pandémie, des manifestations cutanées associées au COVID-19, notamment des exanthèmes morbilliformes ou roséoliformes (3), des éruptions maculo-papuleuses du visage, des urticaires généralisées (4, 5), des éruptions à type de varicelle (6,7), mais aussi des érythèmes polymorphes et des éruptions purpuriques (8) ont été rapportés via la littérature scientifique (9) et sur les réseaux sociaux (10) (Figure 1). Le COVID-19 n'est cependant pas toujours confirmé. Ces éruptions sont en effet connues pour être associées à des infections virales et sont communément appelées éruptions virales ou para-virales. Elles ne sont cependant pas spécifiques du SARS-CoV-2 et peuvent par ailleurs avoir d'autres causes, notamment médicamenteuses. Les patients atteints de COVID-19 sont en effet susceptibles de développer des réponses indésirables aux médicaments administrés dans le cadre de l'infection (notamment médicaments de support et anti-infectieux) provoquant des réactions cutanées secondaires, à tout moment de l'évolution de la maladie.

## MALADIE DE KAWASAKI

Les enfants sont généralement moins sévèrement atteints par le COVID-19 que les adultes. A noter toutefois une observation très récente de maladie de Kawasaki dans un contexte de COVID-19 confirmé (11). Des alertes ont été lancées ces dernières semaines tant en Espagne qu'au Royaume-Uni, avec plusieurs cas rapportés.

## LÉSIONS ISCHÉMIQUES PÉRIPHÉRIQUES ET ENGELURES

D'autres manifestations cutanées, classiquement non considérées comme para-virales, telles que des lésions acrales ischémiques, ont été observées, d'une part chez des adultes présentant des formes graves de COVID-19 (12), mais également chez des patients plus jeunes et à priori en bonne santé (13) (Figure 2).

FIGURE 1.



Différentes manifestations cutanées associées au COVID-19 : Exanthème maculeux ou maculo-papuleux (A Hunt M et al 10.5811/cpcem.2020.3.47349 -B). Urticaire (C). Erythème polymorphe (D). Eruption à type de varicelle (E-F).

FIGURE 2.



*Lésions ischémiques périphériques : Lésions à type d'engelures principalement chez des enfants, adolescents et jeunes adultes pour la plupart asymptomatiques ou présentant des symptômes légers possiblement corrélés avec le COVID-19 (A-B-C-D).*

*Lésions acro-ischémiques micro-thrombotiques évoluant vers la nécrose et la gangrène observées chez les patients COVID-19 en situation sévère ou critique (E-F-G-H Zhang et al. 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006)*

### **Les lésions acro-ischémiques, observées chez les patients COVID-19 en situation sévère ou critique,**

se présentent sous forme de lésions cyanotiques périphériques, de livedos réticulés, avec parfois des lésions bulleuses pouvant évoluer jusqu'à la gangrène sèche. Ces lésions semblent secondaires aux conséquences systémiques du COVID-19, en particulier la vasculopathie thrombotique. Des phénomènes microthrombotiques se produisent en effet dans les petits vaisseaux des poumons des patients atteints de pneumonie COVID-19 mais aussi dans d'autres organes, tels que le foie ou les reins (14). Un mécanisme physiopathologique similaire à celui observé dans la pneumonie COVID-19 pourrait être responsable de ces lésions cutanées (15).

Par ailleurs, depuis le début de la pandémie, les réseaux sociaux et depuis peu aussi quelques publications scientifiques, font état dans plusieurs pays, dont l'Italie, l'Espagne, la France, la Belgique et les États-Unis, d'une multiplication du nombre **d'éruption à type d'engelures** en particulier au niveau des pieds, et plus rarement des mains, principalement **chez des enfants, adolescents et jeunes adultes** (9, 10, 13, 16-18). Les patients sont pour la plupart asymptomatiques ou présentent des symptômes légers possiblement corrélés avec le COVID-19. Les lésions se présentent typiquement comme des engelures à savoir sous forme de macules rouges ou rouges violacées, atteignant principalement les orteils et les doigts, en particulier au niveau péri-unguéal. Elles peuvent prendre un aspect bulleux central et même avoir une évolution nécrotique. Elles sont généralement douloureuses et/ou prurigineuses. Les engelures sont

généralement observées en hiver et surviennent après une exposition au froid. Au vu du grand nombre de patients touchés et des températures extérieures exceptionnellement élevées au cours du mois de l'observation des cas, l'exposition au froid comme facteur étiologique de ces lésions semble peu probable. Un lien entre ces engelures et le COVID-19 est donc évoqué (13, 16, 18-22).

Dans une étude récemment menée dans le Service de Dermatologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc (23), nous avons voulu déterminer si les engelures, observées chez de nombreux patients, étaient indicatives d'une infection par COVID-19. Sur une cohorte de 31 patients présentant ces lésions ischémiques des extrémités, des RT-PCR pour détecter la présence du SRAS-CoV-2 dans les frottis nasopharyngés ont été réalisées chez tous les patients ainsi que dans la peau chez 22 d'entre eux. Des tests sérologiques avec recherche des anticorps IgM et IgG spécifiques anti-SARS-CoV-2 ont également été effectués chez tous les patients. Des analyses sanguines larges pour exclure une maladie auto-immune ou toute autre cause d'engelures, ainsi que des biopsies cutanées pour des examens histologiques (22 patients) et d'immunofluorescence (15 patients) ont également fait partie du bilan. Toutes les RT-PCR réalisées, de même que les analyses sérologiques, se sont révélées négatives. Par ailleurs, aucune anomalie biologique significative notamment suggérant une maladie systémique n'a été mise en évidence. Ces lésions cutanées ne semblent donc pas être directement liées à l'infection par COVID-19. Les changements de mode de vie associés aux mesures

de confinement de la communauté pendant cette période de pandémie sont une explication possible de ces lésions. En effet, tous les patients de l'étude travaillaient ou suivaient les cours à domicile depuis le début des mesures de confinement imposées par le gouvernement Belge (11 mars 2020) ou étaient temporairement au chômage. Suite aux mesures de confinement, la majorité des patients ont confirmé une diminution de leur activité physique et un temps nettement plus long passé en position sédentaire devant des écrans (ordinateurs, tablettes, télévisions et jeux vidéo). Certains patients ont également mentionné une consommation de drogues récréatives, de médicaments à base de plantes et/ou de boissons énergétiques qui peuvent également favoriser le développement d'engelures. Enfin, la plupart des patients ont déclaré qu'ils restaient pieds nus ou en chaussettes la majeure partie de la journée. Tous ces changements de mode de vie peuvent être considérés comme des facteurs de risque pour le développement des engelures. Il semble donc plausible que le confinement, par ses effets collatéraux, puisse être à l'origine de ces lésions (24). Il est intéressant de noter que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen des patients inclus était relativement faible (9 patients < 20), ce qui confirme que les personnes minces sont plus à risque de développer ces engelures. Les manifestations cutanées semblent se produire chez des patients qui sont par ailleurs en bonne santé. Seuls quelques patients ont signalé des antécédents de phénomène de Raynaud ou d'engelures en hiver et, dans certains cas, les analyses sanguines ont révélé un FAN positif isolé. Ces conclusions doivent toutefois être prises avec beaucoup de réserve notamment en raison de la taille de l'échantillon de patients (limitée par la volonté de mettre rapidement à disposition des données cliniques validées pendant cette pandémie en évolution rapide), et de l'absence de suivi à long terme. Par ailleurs, bien que des tests sérologiques aient été effectués chez tous les patients, nous sommes conscients qu'à ce jour, de nombreuses questions restent sans réponse en ce qui les concerne, notamment en matière d'immunisation.

## RÉFÉRENCES

- Huang G, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X.
- Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous Manifestations in COVID-19: Lessons Learned From Current Evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 24;S0190-9622(20)30710-6. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.094.
- Najarian DJ. Morbilliform Exanthem Associated With COVID-19. *Case Reports JAAD Case Rep*. 2020 Apr 20. doi: 10.1016/j.jdc.2020.04.015.
- Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial Eruption in COVID-19 Infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16472.
- van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute Urticaria With Pyrexia as the First Manifestations of a COVID-19 Infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16523.
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, *et al.* Varicella-like Exanthem as a Specific COVID-19-associated Skin Manifestation: Multicenter Case Series of 22 Patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 16;S0190-9622(20)30657-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.

## CONCLUSION

Les manifestations cutanées du COVID-19 peuvent se présenter en 4 principaux groupes cliniques et étiologiques :

- des éruptions aux caractéristiques cliniques similaires aux exanthèmes viraux, induites par la réponse immunitaire aux nucléotides viraux ;
- des éruptions cutanées secondaires aux conséquences systémiques du COVID-19, en particulier la vascularite et la vascularopathie thrombotique ;
- des éruptions cutanées provoquées par des médicaments prescrits dans le cadre du COVID-19 ;
- des lésions cutanées telles que les engelures pour lesquelles un rôle étiologique du COVID-19 n'a pu être démontré et qui sont probablement une conséquence indirecte de la pandémie COVID-19 et des mesures de confinement.

Les lésions cutanées observées dans le décours de la pandémie au COVID-19 doivent être interprétées avec prudence. Des tests fiables (RT-PCR et tests sérologiques) sont indispensables pour confirmer l'association entre le COVID-19 et ces manifestations cutanées.

Des études cliniques sont essentielles pour préciser les caractéristiques cliniques de ces éruptions, leurs mécanismes physiopathologiques et leur rôle en termes de prédiction de l'évolution de la maladie.

7. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like Exanthem Associated With COVID-19 in an 8-year-old Girl: A Diagnostic Clue? *Pediatr Dermatol.* 2020 Apr 21. doi: 10.1111/pde.14201.
8. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 Can Present With a Rash and Be Mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Mar 22 DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.036.
9. Recalcati S. Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar 26 DOI: 10.1111/jdv.16387.
10. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, et al. The AAD COVID-19 Registry: Crowdsourcing Dermatology in the Age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 16;S0190-9622(20)30658-7. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.045.
11. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020 Apr 7;hpeds.2020-0123. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
12. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and Coagulation Characteristics of 7 Patients With Critical COVID-2019 Pneumonia and Acro-Ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Mar 28 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
13. Mazzotta F, Troccoli T, Bonifazi E. A new vasculitis at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2020, Apr 13 <https://www.ejpd.com/images/nuova-vasculite-COVID-ENG.pdf>
14. Magro C, Mulvey J, 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.* 2020 Apr 15;S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
15. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimally Invasive Autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020 Mar 15;49(0):E009.DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
16. Alramthan A, Aldaraji W. A Case of COVID-19 Presenting in Clinical Picture Resembling Chilblains Disease. First Report From the Middle East. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/ced.14243.
17. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of Acute Acro-Ischemic Lesions in Non-Hospitalized Patients: A Case Series of 132 Patients During the COVID-19 Outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24;S0190-9622(20)30709-X. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
18. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like Lesions During COVID-19 Epidemic: A Preliminary Study on 63 Patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16526.
19. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathological findings. *JAAD.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jocr.2020.04.011>.
20. Nerea Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like Lesions on Feet and Hands During the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1111/ijd.14937.
21. Duong TA, Velter C, Rybojad M, et al. Did Whatsapp® Reveal a New Cutaneous COVID-19 Manifestation? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16534.
22. S Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral Cutaneous Lesions in the Time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16533.
23. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, Dachelet C, Gruson D, Hermans C, Baeck M. Chilblains, an indirect dermatological consequence of the COVID-19 pandemic. *JAMA D* (Accepted for publication May 2020)
24. Grenita Hall G, Deepika R Laddu DR, Shane A Phillips SA, Carl J Lavie CJ, Ross Arena R. A Tale of Two Pandemics: How Will COVID-19 and Global Trends in Physical Inactivity and Sedentary Behavior Affect One Another? *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Apr 8. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.005.

---

## AFFILIATIONS

Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain), Avenue Hippocrate 10, 1200, Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. MARIE BAECK, MD. PHD.  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de Dermatologie  
 Avenue Hippocrate, 10  
 B-1200 Bruxelles  
 marie.baeck@uclouvain.be

# COVID-19 et diabète

Laura Orioli<sup>1,3</sup>, Michel P. Hermans<sup>1</sup>, Vanessa Preumont<sup>1</sup>, Audrey Loumayer<sup>1,3</sup>, Jean-Paul Thissen<sup>1,3</sup>, Orsalia Alexopoulou<sup>1</sup>, Raluca Furnica<sup>1</sup>, Maria-Cristina Burlacu<sup>1</sup>, Dominique Maiter<sup>1,3</sup>, Jean-Cyr Yombi<sup>2</sup>, Bernard Vandeleene<sup>1</sup>

## COVID-19 and diabetes

Diabetes is one of the most commonly reported comorbidities in COVID-19-infected patients. According to current data, diabetic patients do not appear to be at increased risk of contracting SARS-CoV-2 compared to the general population. However, diabetes is a risk factor for developing severe and critical COVID-19 forms, which often require intensive care unit admission and, eventually, invasive mechanical ventilation, which are associated with high mortality rates. The characteristics of COVID-19 diabetic patients and prognostic impact of diabetes on SARS-CoV-2 infection are currently under investigation. Obesity, the main risk factor for incident Type 2 diabetes, appears to be more common in patients with critical COVID-19 forms that require mechanical invasive ventilation. In diabetic patients, COVID-19 is associated with poor glycemic control and acute metabolic complications like ketoacidosis. At present, there are no recommendations in favor of discontinuing antihypertensive medications that interact with the renin-angiotensin-aldosterone system. Owing to the risks of lactic acidosis and ketoacidosis, metformin and SGLT2 inhibitors should be discontinued in patients with severe COVID-19 forms. Finally, we advise a systematic screening for (pre)diabetes in patients with proven SARS-CoV-2 infection.

### KEY WORDS

Diabetes, COVID-19, obesity, hyperglycemia, SARS-CoV-2

**Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19. Selon les données actuelles, les patients diabétiques ne semblent pas davantage exposés à l'infection par le SARS-CoV-2 que la population générale. En revanche, le diabète apparaît comme un facteur de risque d'évolution vers des formes sévères et critiques de COVID-19. Ces dernières requièrent une admission aux soins intensifs voire le recours à la ventilation mécanique invasive et peuvent mener au décès. Les caractéristiques des patients diabétiques atteints de COVID-19 ainsi que l'impact pronostique du diabète sur l'infection par le SARS-CoV-2 font l'objet d'études dédiées. L'obésité, principal facteur de risque de survenue du diabète de type 2, est également plus fréquente chez les patients atteints de formes critiques requérant un support ventilatoire invasif. D'autre part, le COVID-19 péjore l'équilibre glycémique et favorise la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose. Au moment de la rédaction de cet article, il n'existe pas de recommandations prônant l'interruption des médicaments anti-hypertensifs qui interagissent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone. En raison du risque d'acidose lactique et d'acidocétose, la metformine et les inhibiteurs des SGLT2 seront interrompus dans les formes sévères de COVID-19. Enfin, nous conseillons un dépistage systématique du (pré)diabète chez les patients présentant une infection par le SARS-CoV-2 démontrée.**

## Que savons-nous à ce propos ?

- Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19. Le diabète ne semble pas accroître le risque de contracter le COVID-19. En revanche, il apparaît comme un facteur de risque des formes sévères, critiques et fatales de COVID-19. Par ailleurs, le COVID-19 est associé à une dégradation de l'équilibre glycémique et à la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose.

## Que nous apporte cet article ?

- Notre article propose un résumé des données disponibles sur la présentation clinique et les risques associés au COVID-19 chez le patient diabétique. Nous formulons également quelques recommandations pour la prise en charge du diabète en cas de COVID-19.

## What is already known about the topic?

- Diabetes is one of the most commonly reported comorbidities in COVID-19-infected patients. Diabetes is not likely to increase the risk of contracting COVID-19. However, it represents a risk factor for developing severe, critical, and fatal COVID-19 forms. Furthermore, COVID-19 is associated with a worsening of glycemic control and a risk for ketoacidosis.

## What does this article bring up for us?

- Our article summarizes current information available on the clinical presentation and risks associated with COVID-19 in diabetic patients. We also propose several recommendations for the management of COVID-19-infected diabetes patients.

## INTRODUCTION

La pandémie de COVID-19 causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) représente un défi majeur pour assurer la continuité des soins en période de crise sanitaire et interroge quant aux risques encourus en cas de maladie(s) chronique(s). Parmi celles-ci, le diabète concerne plus d'un demi-million de personnes en Belgique, dont une sur cinq a plus de 65 ans (1-3). De plus, près de la moitié des personnes diabétiques ne sont pas diagnostiquées (3). Pourtant, le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19.

En raison de l'urgence sanitaire, les connaissances concernant ce nouveau coronavirus progressent rapidement. Les caractéristiques des patients diabétiques à risque de formes sévères et critiques de COVID-19 ainsi que l'impact pronostique du diabète sur l'évolution de l'infection font actuellement l'objet d'études dédiées. En attendant leurs résultats, notre article propose un résumé des données actuellement disponibles sur la présentation clinique et les risques associés au COVID-19 chez le patient diabétique. Nous formulons également quelques recommandations pour la prise en charge du diabète en cas d'infection par ce coronavirus.

## LE PATIENT DIABÉTIQUE EST-IL PLUS À RISQUE DE CONTRACTER LE COVID-19 ?

Dans le rapport hebdomadaire publié par Sciensano, l'institut de santé belge, le 30 avril 2020 (4), la prévalence moyenne du diabète préexistant chez les patients hospitalisés pour COVID-19 atteignait 21.2% (Tableau 1), ce qui fait du diabète une des comorbidités les plus fréquentes. Ce résultat est toutefois bien au-delà de la prévalence de 6% retrouvée dans la population générale belge (âgée de 15 ans et plus) et rapportée dans une Enquête de Santé réalisée en 2018 (1) ainsi que par l'*International Diabetes Federation* (IDF) en 2016 (3). Toutefois, cette différence doit être interprétée avec prudence au vu des limitations imposées dans la réalisation des tests diagnostiques du COVID-19 et des différences méthodologiques entre les différents recueils de données. La prévalence du diabète chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 augmente comme attendu avec l'âge (Tableau 1), tout en restant supérieure aux résultats de l'Enquête de Santé de 2018.

Les données publiées au niveau international démontrent également que le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19 avec une prévalence allant de 3 à 25% dans les formes non-critiques de l'infection (5). Dans une méta-analyse de 12 études chinoises, la prévalence moyenne du diabète parmi les patients atteints de COVID-19 atteignait 10% (6).

En Europe, une équipe italienne (Padoue) a rapporté une prévalence de 8.9% (6). Ces prévalences étant comparables à celles habituellement observées dans la population générale de ces régions, les patients diabétiques ne semblent pas davantage à risque de contacter le COVID-19 que la population générale. (Tableau 1)

Bien que les patients diabétiques soient considérés comme plus à risque d'infection, des études récentes ont montré qu'il s'agissait principalement d'infections fongiques et bactériennes, en particulier les infections des tissus mous, les infections des voies urinaires et les pneumonies communautaires (notamment pneumococciques) (7). Les infections virales, telle la grippe saisonnière, ne sont habituellement pas plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale (8). Concernant la grippe, le diabète est en revanche reconnu comme un facteur de risque de développer une forme sévère ou critique de l'infection (9).

## LE DIABÈTE EST-IL UN FACTEUR DE RISQUE DE FORMES SÉVÈRES DE COVID-19 ?

Les épidémies de SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) et de MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) ont montré que les patients diabétiques, et plus largement, les patients présentant des comorbidités telles que l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et l'obésité, sont à risque accru de formes sévères et fatales de pneumonies à coronavirus (10).

Concernant le COVID-19, il semble également déjà bien établi que le diabète constitue un facteur de risque des formes sévères à critiques. Celles-ci sont le plus souvent décrites chez des patients âgés (> 60 ans) présentant une ou plusieurs maladies chroniques sous-jacentes (5,11). Outre le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires sont le plus souvent rapportées (5,11).

Alors que la prévalence moyenne du diabète chez les patients atteints de COVID-19 avoisine celle de la population générale selon certaines études, il y a deux fois plus de patients diabétiques parmi ceux qui évoluent vers une forme sévère et/ou qui décèdent (6). Selon les données chinoises, la prévalence du diabète chez les patients atteints d'une forme critique de COVID-19 atteint 15 à 25%, un résultat 2 à 4 fois plus élevé que chez les patients non-critiques (5). Une prévalence de diabète encore plus élevée, dépassant 50%, a été rapportée aux Etats-Unis chez des patients admis aux soins intensifs pour une forme critique de COVID-19 (5).

Nous ignorons actuellement si ce risque accru d'infection sévère ou critique est lié à l'impact spécifique du diabète, au niveau d'hyperglycémie chronique (notamment évalué par le dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c), à l'obésité associée, à l'association avec d'autres comorbidités et/ou

**TABEAU 1.**

Age	<15 (N=160)	16-44 (N=1029)	45-64 (N=3207)	65 (N=6547)	Total (N=11018)
<b>Comorbidités</b>	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Maladies cardio-vasculaires	1.3	3.5	15.3	46.7	32.9
Hypertension artérielle	0.6	7.4	26.9	49.8	38.5
<b>Diabète</b>	<b>0.6</b>	<b>7.1</b>	<b>16.2</b>	<b>26.3</b>	<b>21.2</b>
Maladie pulmonaire chronique	1.3	6.1	12.2	17.4	14.5
Maladie rénale chronique	0.6	2.4	4.8	17.3	12.1
Trouble cognitif	1.3	2.3	3.1	16.1	10.8
Maladie neurologique chronique	1.3	2.6	5.5	10.6	8.2
Cancer solide	1.3	1.1	5.3	10.6	8.0
Obésité	3.6	9.8	13.2	9.0	10.1
Immunodépression, dont VIH	2.5	3.6	3.6	2.2	2.7
Maladie hépatique chronique	1.3	1.2	2.8	2.3	2.3
Hémopathie maligne	1.3	0.5	1.5	2.2	1.8
Aucune des comorbidités ci-dessus	87.5	72.8	44.	12.0	28.1

Des informations cliniques détaillées ont été fournies par les hôpitaux belges concernant ces 11018 patients. Ceux-ci représentent 75% de l'ensemble des patients hospitalisés en Belgique pour COVID-19. Données concernant l'âge manquantes pour 75 patients.

*Comorbidités préexistantes des patients lors de leur admission à l'hôpital pour COVID-19 en fonction de l'âge, un même patient pouvant présenter plusieurs comorbidités. Source : Rapport hebdomadaire publié par Sciensano le 30 avril 2020 sur 11018 patients hospitalisés entre le 29 février et le 26 avril (4).*

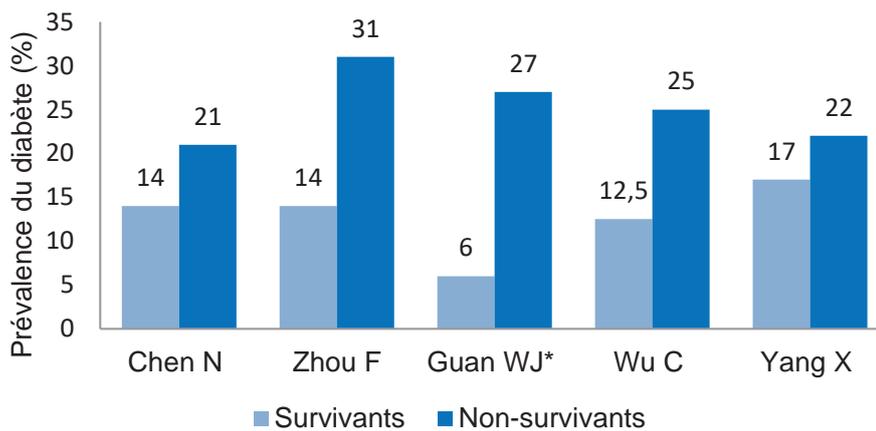
à l'âge du patient. Une seule étude a comparé la présentation clinique du COVID-19 entre des patients diabétiques et non diabétiques (12). Cette étude chinoise met en évidence plusieurs éléments intéressants. Premièrement, la symptomatologie initiale du COVID-19 semble plus frustrée chez le patient diabétique. En effet, la fièvre est moins présente, ce qui pourrait induire un retard diagnostique. Deuxièmement, l'analyse des scanners thoraciques révèlent des pneumonies plus sévères chez les diabétiques. Troisièmement, le diabète est associé à des anomalies biologiques plus marquées parmi lesquelles l'élévation des biomarqueurs inflammatoires (dont la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine 6 (IL-6)), l'élévation des enzymes tissulaires et les anomalies de la coagulation (dont les D-dimères). Ces anomalies témoignent selon les auteurs d'une atteinte sévère, multi-organes et d'une propension aux événements thrombo-emboliques ainsi qu'à «l'orage cytokinique» décrit comme facteur aggravant du COVID-19. Finalement, la lymphopénie, fréquemment rapportée comme marqueur de mauvais pronostic, est plus fréquente et plus prononcée en cas de diabète. Quoiqu'intéressantes, ces données demandent confirmation en raison de limitations d'ordre méthodologique (exposées au paragraphe suivant).

## LE DIABÈTE EST-IL UN FACTEUR DE RISQUE DE DÉCÈS LIÉ AU COVID-19?

La mortalité liée au COVID-19 est variable d'une étude à l'autre allant de 2 à 15% dans les formes sévères, à plus de 20 et même 50% dans les formes critiques (5). En Belgique, la mortalité globale liée au COVID-19 s'élève à 15.6% (4) ; ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence étant donné les limitations connues concernant la réalisation des tests diagnostiques et des attributions des causes de décès *a priori*. Qu'en est-il en cas de diabète ? Selon des données chinoises portant sur plus de 70.000 cas, la mortalité globale liée au COVID-19 était de 2.3% alors qu'elle était de 7.3% chez les patients diabétiques (13). De plus, la prévalence du diabète atteint 20 à 30% chez les patients avec issue fatale ; un résultat jusqu'à 3 fois plus élevé que chez les patients survivants (5) (Figure 1).

Les patients diabétiques semblent donc plus à risque de décès lié au COVID-19. Toutefois, la question du diabète comme facteur pronostique « *per se* » se pose à nouveau ; les patients les plus sévèrement atteints présentant souvent plusieurs comorbidités. Dans l'étude de Guo *et al*, citée précédemment, les patients diabétiques évoluaient plus souvent vers le décès que les patients non

**FIGURE 1. Prévalence du diabète chez les patients survivant versus non-survivant au COVID-19 (données chinoises) (données adaptées de Singh AK *et al.* [5]).**



\* Endpoint composite : admission aux soins intensifs, ventilation mécanique invasive, décès

diabétiques (10.8% versus 3.6%) (12). Toutefois, parmi les patients avec comorbidités, la mortalité des patients diabétiques et non-diabétiques était similaire malgré une prévalence plus élevée de maladies cardio-vasculaires chez les patients diabétiques (32% versus 15%). En revanche, les patients diabétiques sans comorbidité décédaient plus souvent que les patients non diabétiques (16% versus 0%), mais ils étaient également plus âgés (âge médian 61 ans versus 32 ans). L'impact pronostique du diabète devra donc être précisé dans des études méthodologiquement plus robustes.

### LES RISQUES LIÉS AU COVID-19 SONT-ILS IDENTIQUES POUR TOUS LES PATIENTS DIABÉTIQUES ?

Sur le plan diabétologique, les études disponibles pèchent par l'absence de données telles que le type de diabète, la durée d'évolution, le traitement et l'équilibre glycémique antérieur. Ces données permettraient de définir le(s) profil(s)-type(s) de patients diabétiques à risque de formes sévères et critiques de COVID-19.

L'obésité, facteur de risque majeur de survenue de diabète de type 2, apparaît d'ores et déjà comme un facteur de mauvais pronostic du COVID-19. Ainsi, la mortalité liée au COVID-19 plus élevée en Italie qu'en Chine pourrait s'expliquer, du moins en partie, par une prévalence plus élevée de l'obésité chez les patients âgés de la péninsule (14). De plus, une étude française (Lille) a montré une prévalence élevée d'obésité (48%) parmi les patients atteints de COVID-19 admis en unité de soins intensifs ainsi qu'une augmentation du recours à la ventilation mécanique invasive en fonction de l'indice de masse corporelle (BMI, body mass index) (15). Dans cette étude, 86% des patients présentant une obésité modérée ou morbide (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) requéraient un support ventilatoire contre 47% des patients de

poids normal (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>). Notons toutefois que selon Sciensano, la prévalence de l'obésité chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 en Belgique ne s'élèverait qu'à 10.1% alors que 16% de la population générale belge est obèse selon l'Enquête de Santé de 2018 (1). Elle atteint par contre 50% aux Etats-Unis selon le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) (16).

### QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DU COVID-19 SUR LE DIABÈTE ?

Alors que le diabète apparaît comme un facteur de mauvais pronostic du COVID-19, celui-ci a également un impact négatif sur la maladie diabétique. Le premier aspect concerne le déséquilibre glycémique favorisé par l'infection (pouvant précéder les symptômes liés au COVID-19) et, par conséquent, le risque de complications telles que l'acidocétose et le coma hyperosmolaire. Et ce, d'autant plus que le COVID-19 peut s'accompagner de symptômes digestifs favorisant la déshydratation. Selon une série chinoise (29 patients diabétiques de type 2), l'hyperglycémie chez le patient diabétique est fréquente au cours du COVID-19 (17). Etant donné les effets néfastes de l'hyperglycémie (même transitoire) sur l'immunité innée (7), un contrôle glycémique strict doit faire partie de la prise en charge des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19. Une étude chinoise a montré que maintenir la glycémie entre 70 mg/dL et 180 mg/dL chez des patients diabétiques de type 2 atteints de COVID-19 était associé à une réduction de la mortalité (de toutes causes) ainsi qu'à une diminution de l'incidence de l'ARDS, de l'insuffisance rénale aiguë et de l'atteinte cardiaque aiguë (18). Toutefois, les études s'accordent sur les effets négatifs d'un contrôle glycémique trop strict favorisant la survenue d'hypoglycémies chez les patients diabétiques et non-diabétiques admis en

unités de soins intensifs (19). En raison du risque d'acidose lactique et d'acidocétose, la metformine et les inhibiteurs des SGLT2 seront interrompus dans les formes sévères et critiques de COVID-19.

Enfin, l'impact hyper- ou hypoglycémiant des traitements administrés dans le cadre du COVID-19 doit être pris en compte. Ainsi, outre l'effet hyperglycémiant bien connu des glucocorticoïdes, il est utile de rappeler l'effet hypoglycémiant de l'hydroxychloroquine, dont les bénéfices éventuels et les indications dans le traitement du COVID-19 sont en cours d'investigation (étude Discovery). Elle est d'ailleurs utilisée en Inde dans le traitement du diabète (20). Les mécanismes sous-tendant cet effet hypoglycémiant sont peu connus ; une série d'effets moléculaires complexes amélioreraient à la fois la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline. De manière générale, il conviendra d'adapter les doses d'antidiabétiques oraux et d'insuline en conséquence.

### **FAUT-IL INTERROMPRE LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) ET LES SARTANS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE ATTEINT DE COVID-19 ?**

L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) est le récepteur exprimé au niveau des pneumocytes permettant la fixation puis l'invasion des cellules humaines par le SARS-CoV-2. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les IEC et les sartans pourraient péjorer le pronostic du COVID-19 car ceux-ci augmentent l'expression de l'ACE2, alors que son expression est déjà augmentée par le diabète (8). Ces médicaments pourraient donc théoriquement augmenter le risque d'infection par le COVID-19. Toutefois, ces molécules pourraient également avoir des effets bénéfiques et, notamment, des effets protecteurs au niveau pulmonaire, rénal et myocardique dans le cadre de l'infection à SARS-CoV2 (21). Une étude rétrospective de 112 patients sous IEC ou sartan prescrits dans le cadre d'une maladie cardio-vasculaire a montré la même proportion de patients traités et non-traités parmi les patients survivant et non-survivant au COVID-19 (8). En conclusion, il n'y a pas à l'heure actuelle de contre-indication à poursuivre les IEC et les sartans chez les patients diabétiques atteints de COVID-19, même dans les formes sévères (21). Et en tout état de cause, il est capital de veiller à garder un bon équilibre tensionnel chez ces patients.

### **FAUT-IL DÉPISTER LE DIABÈTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE COVID-19 ?**

Le diabète de type 2 peut rester asymptomatique durant de nombreuses années. Il est d'ailleurs souvent diagnostiqué fortuitement ou tardivement à la faveur du diagnostic d'une des complications chroniques (rétinopathie diabétique, infarctus du myocarde, ulcère du pied diabétique ou pied de Charcot). Notre article a déjà souligné les limites de certaines données publiées relatives à l'impact du diabète sur le pronostic du COVID-19. Il n'en reste pas moins que le diabète, en conjonction avec l'âge et d'autres comorbidités, apparaît comme un facteur de mauvais pronostic. Nous plaçons dès lors pour un dépistage systématique d'un (pré) diabète méconnu par le dosage de la glycémie (à interpréter toutefois avec prudence en situation de stress aigu) et de l'HbA1c à l'admission chez tout patient hospitalisé pour COVID-19. Ce dépistage permettra ensuite de prendre toutes les mesures adéquates pour contrôler l'équilibre glycémique en cours d'hospitalisation.

### **CONCLUSIONS**

À l'heure actuelle, aucune donnée ne confirme un risque accru de contracter le COVID-19 chez le patient diabétique. Celui-ci requiert toutefois une attention particulière, le diabète étant associé aux formes sévères, critiques et fatales de COVID-19. Nos connaissances concernant le SARS-CoV-2 progressent de jour en jour. Les études actuellement en cours, devraient permettre de définir le(s) profil(s) de patients diabétiques à risque de mauvais pronostic. Dans l'attente de leurs résultats, nous insistons sur l'importance du contrôle glycémique au cours de l'infection ainsi que sur le dépistage du (pré)diabète chez tout patient atteint de COVID-19.

### **RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

- Contrôle glycémique strict, en particulier dans les formes sévères de l'infection.
- Interruption de la metformine et des inhibiteurs des SGLT2 dans les formes sévères de COVID-19.
- Sauf contre-indication, poursuite des IEC et des sartans chez les patients diabétiques (et non-diabétiques) atteints de COVID-19.
- Dépistage systématique du (pré)diabète par le dosage de l'hémoglobine glyquée chez tout patient atteint de COVID-19.

## RÉFÉRENCES

1. Sciensano, Enquêtes de santé, <https://his.wiv-isp.be/>, dernier accès 14/04/2020.
2. Organisation Mondiale de la Santé, <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/>, dernier accès 14/04/2020.
3. International Diabetes Federation, [https://www.diabetesatlas.org](https://www.diabetesatlas.org/), dernier accès 14/04/2020.
4. Sciensano, rapport hebdomadaire du 30 avril, <https://www.sciensano.be/fr>, dernier accès 03/05/2020.
5. Singh AK, Gupta R, Ghosh A *et al.* Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Apr 9;14(4):303-10.
6. Fadini GP, Morieri ML, Longato E *et al.* Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
7. Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care.* 2011 Mar;34(3):771-8.
8. Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D *et al.* Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med.* 2017 Apr;34(4):551-57.
9. Zou Q, Zheng S, Wang X *et al.* Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar;92:208-13.
10. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr 9;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
11. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y *et al.*; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
12. Guo W, Li M, Dong Y *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
13. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020; 41(2):145-51.
14. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Apr 1. doi: 10.1002/oby.22818.
15. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J *et al.*, The Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831.
16. CDC, Preliminary data of the prevalence of selected underlying medical conditions among patients with COVID-19 laboratory-confirmed hospitalizations; 25/05/2020. [https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19\\_5.html](https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_5.html), dernier accès le 05/05/2020.
17. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* 2020 Mar 24;107:154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216.
18. Zhu L *et al.*, Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes, *Cell Metabolism* (2020). doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
19. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1283-97.
20. Singh AK, Singh A, Shaikh A *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May - Jun;14(3):241-246.
21. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1653-59.

## AFFILIATIONS

- 1 Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- 2 Service de Médecine Interne Générale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- 3 Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, IREC, UCLouvain, Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr. LAURA ORIOLI

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, IREC, UCLouvain  
Avenue Hippocrate, 10  
B-1200 Bruxelles  
[laura.orioli@uclouvain.be](mailto:laura.orioli@uclouvain.be)  
02/764 55 29

# L'éthique sous le feu de la crise épidémique : Concrétisation locale d'une démarche pour gérer les admissions hospitalières aux Soins Intensifs

Olivier Descamps (1), Pierre Henin (2), Pierre Hanotier (3), Francois-Xavier Lens (4), Jean-Paul Meurant (5), Michèle Pieterbourg (6), Sébastien Loix (7), Vanessa Wauters (8) et Isabelle Reusens (9)

À notre confrère, le Docteur Nicolas Mangbau<sup>1</sup>

Ethical issues relevant to a pandemic crisis:  
A local planning strategy to manage the intensive care unit admissions to hospitals

The region of Mons-Borinage and Center in the Province of Hainaut was one of the most affected by the COVID-19 epidemic in both the Walloon region and Belgium. While facing the constant flow of patients and threat of intensive care unit saturation in this part of the Hainaut Province, the various medical teams that were particularly involved in the care of these patients (intensive care, emergency care, department of general internal medicine and geriatrics) had to implement admission management strategies in collaboration with general practitioners, medical directors, and the ethics committees.

#### KEY WORDS

Epidemic, COVID-19, ethics, intensive care

La région regroupant les communes de Mons-Borinage et du Centre dans la Province de Hainaut a été l'une des plus touchées dans l'épidémie de COVID-19 en Belgique et la plus touchée en Wallonie. Face aux flux incessants des patients et à la menace de saturation des unités de soins intensifs dans cette partie du Hainaut, les diverses équipes particulièrement concernées par les soins de ces patients (soins intensifs, soins d'urgences, service de médecine interne générale et gériatrie) ont dû mettre en place des stratégies de gestion d'admission en collaboration avec les médecins généralistes, les directions médicales et les comités d'éthique.

## INTRODUCTION

En Belgique, la pandémie du coronavirus a exigé, dès le début du mois de mars 2020, une réorganisation presque totale, en l'espace de quelques jours à peine, du mode de fonctionnement de nos structures hospitalières. D'innombrables décisions ont dû être prises, souvent dans un contexte de haute incertitude. Bon nombre de celles-ci impliquaient souvent des dilemmes éthiques. Ainsi, l'un des problèmes les plus critiques qui s'est posé fut la gestion des admissions au sein des unités de soins intensifs. Les ressources en termes de support vital et les places au sein de ces unités étaient, en effet, des facteurs limitants. Jusqu'alors, leur capacité n'avait jamais été calculée que pour subvenir aux besoins d'une population en temps de paix, en tenant compte, de surcroît, d'une réserve capable de recevoir les victimes d'une catastrophe aigüe.

<sup>1</sup> Médecin urgentiste fort apprécié, il était un des piliers dans cette lutte contre cette épidémie au service des urgences de l'hôpital de Lobbes. Il est décédé malheureusement de la maladie COVID-19 ce dimanche 26 avril 2020.

Des plans d'urgence hospitaliers (PUH) avaient été élaborés depuis de nombreuses années (1) pour faire face aux accidents majeurs au sein de l'hôpital et en dehors. Ils furent, d'ailleurs, déclenchés lors des événements dramatiques de l'explosion de gaz à Ghislenghien le 30 juillet 2004 ainsi qu'au moment des attentats terroristes survenus à Bruxelles et à Zaventem le 22 mars 2016.

Cependant, ces plans ne nous ont pas préparés à accueillir l'afflux de victimes de catastrophes se prolongeant en semaines (en mois?) et s'étendant sur tout le territoire. Comme autres paramètres, il faut tenir compte des faits qu'une admission en unité de soins intensifs pour détresse respiratoire provoquée par le COVID-19 impliquera un séjour de 3 semaines en moyenne dans cette unité et que les ressources devront aussi être dispensées aux autres patients (Non COVID-19).

Ainsi donc, dès la semaine du 16 mars 2020, alors que le nombre de lits des unités de soins intensifs (USI) occupés par les patients atteints du COVID-19 continuait à augmenter de façon linéaire depuis 2 semaines (rappelons que le 11 mars est la date du premier décès en Belgique), des discussions ont été amorcées au sein des hôpitaux sur la manière de gérer la disponibilité des ressources des USI.

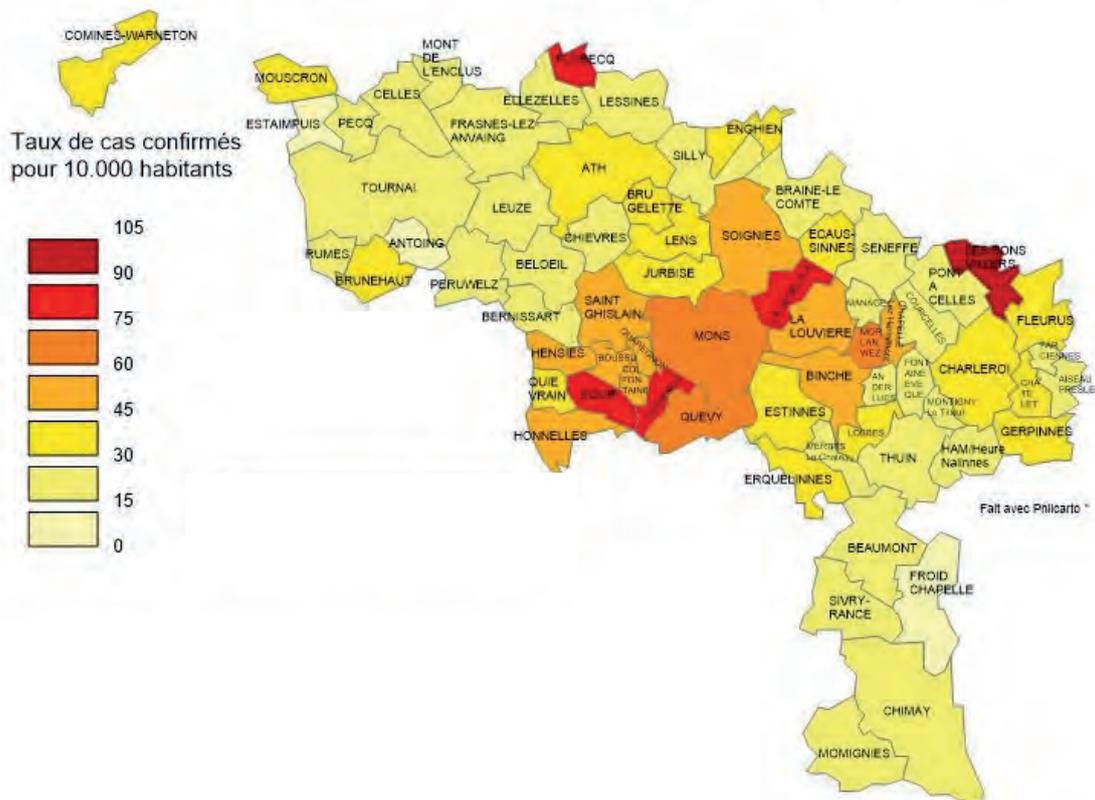
## SITUATION DANS LE HAINAUT CENTRAL ET INITIATION DES RÉFLEXIONS SUR LA GESTION DES ADMISSIONS

Notre réseau hospitalier Groupe Jolimont (composé des Centres Hospitaliers Jolimont-Lobbes-Nivelles-Tubize et du CHR Mons-Warquignies) dessert (environ pour moitié) avec le réseau PHU (composé du CHU Ambroise Paré, du CHP Chêne aux haies et du CHU Tivoli) la population des régions Mons-Borinage et du Centre-Hainaut.

Ces deux régions ont été particulièrement touchées par l'épidémie à COVID-19 (Figure 1).

Dès le 22 mars, les données de Sciensano annonçaient que 268 patients étaient hospitalisés en Hainaut pour COVID-19, dont 59 se trouvaient en unité de soins intensifs et 46 étaient sous respirateur. Ce jour-là, dans notre réseau hospitalier Groupe Jolimont, 97 patients étaient hospitalisés en unité COVID (56 confirmés COVID+ et 41 suspects). Sur notre capacité totale de 49 lits USI (22 lits à Jolimont, 8 lits à Lobbes, 8 lits à Nivelles et 11 lits au CHR), 16 étaient occupés par des patients COVID-19. Les unités de soins intensifs du CHR Mons et Warquignies et du CHU Ambroise Paré commençaient à saturer et on parlait de la nécessité prochaine d'un transfert des patients de cette région vers les hôpitaux de

FIGURE 1.



Évolution de la distribution des patients infectés par le virus (taux confirmé par 10.000 habitants) dans les différentes communes de la carte de la Province de Hainaut. (Situation au 26 avril 2020. Source Sciensano, adapté par l'Observatoire de la santé de la Province de Hainaut)

Jolimont et de Tivoli à La Louvière. Entre le 22 mars et le 3 avril, une progression linéaire du nombre de patients diagnostiqués en Hainaut et hospitalisés dans les Centres Hospitaliers Jolimont (CHJ – Jolimont, Lobbes, Tubize et Nivelles) faisait craindre le pire.

Ainsi, le 3 avril, le nombre de 41 patients COVID-19+ hospitalisés fut atteint dans les services de soins intensifs de notre réseau hospitalier (19/22 lits à Jolimont, 3/8 à Lobbes, 8/8 à Nivelles et 11/11 au CHR) tandis que nos hôpitaux comptaient à ce moment 226 patients hospitalisés (diagnostic d'infection COVID confirmé chez 179 ou suspecté chez 36) (Figure 2). Avec ce taux d'occupation des USI à 84 % par les patients COVID-19, ces centaines de patients en surveillance et près de 3 de nos USI sur 4 à saturation, les inquiétudes étaient très grandes, à ce moment, de voir dépasser notre capacité maximale et de devoir ventiler des patients COVID dans des structures délocalisées et donc très suboptimales intégrant du personnel non drillé. De plus, pour consacrer tous nos lits habituels aux patients COVID, nous avons déjà consenti à gérer les patients non-COVID en dehors des murs des USI (extension sur les unités coronaires, la réanimation pédiatrique et avec la *One Day* en réserve à Jolimont, extension sur la *One Day* au CHR et à Lobbes, extension sur les salles de réveil puis les salles de revalidation à Nivelles). Après ce pic, au cours des deux semaines suivantes,

ces chiffres se sont stabilisés (taux d'occupation COVID entre 28 et 35 aux USI et entre 197 et 226 au sein des unités COVID) pour ensuite, à partir du 18 avril, diminuer très progressivement (Figure 2).

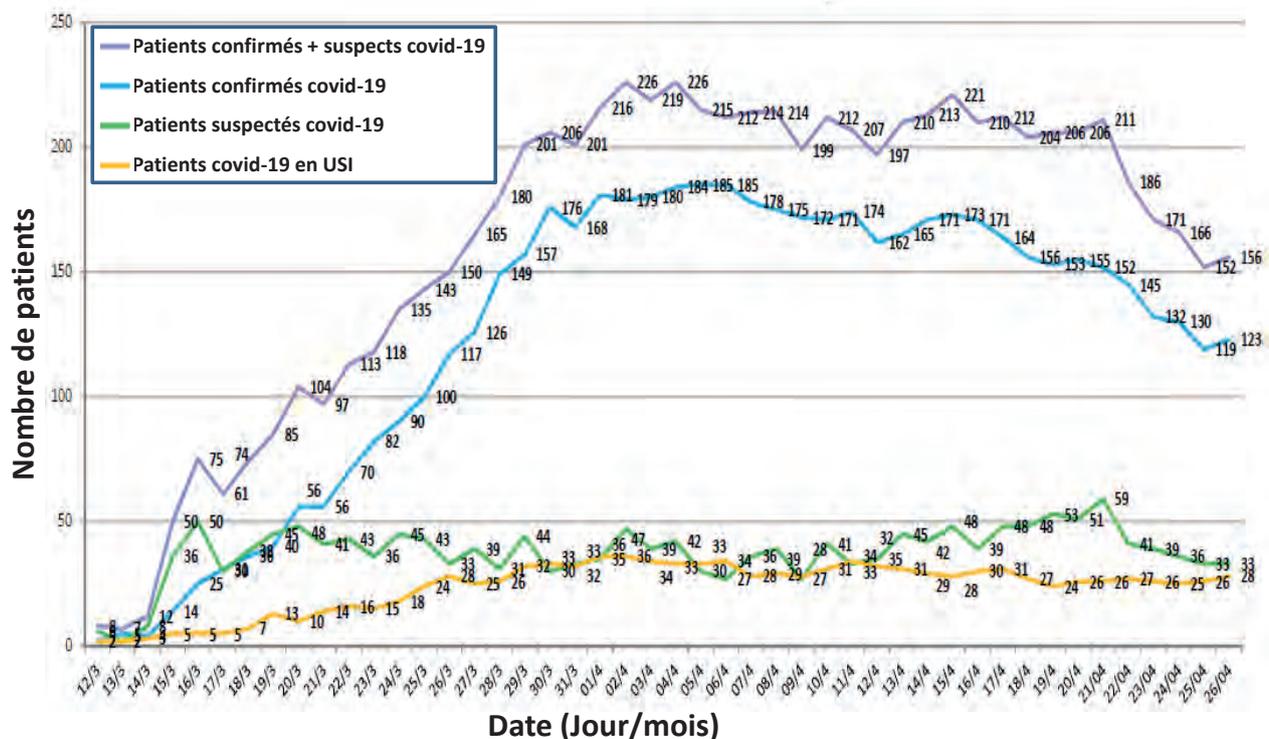
Devant la recrudescence de cas hospitalisés, particulièrement dans les USI, il devenait impératif de mettre en route une réflexion sur les admissions au sein de nos hôpitaux. Cette réflexion impliquant des questionnements éthiques a été initiée par l'équipe de soins intensifs, mais aussi par les équipes de soins gériatriques en collaboration avec les médecins généralistes, notamment ceux responsables des maisons de repos.

## CADRE MÉDICO-SCIENTIFIQUE DE CETTE RÉFLEXION

La courte expérience engrangée par le COVID-19 à partir de l'épidémie qui a sévi en Chine et le début de l'épidémie déplorée ensuite en Italie était très instructive. D'une part, les patients atteints de formes sévères de l'infection, susceptibles de passer par l'USI et d'être intubés étaient clairement identifiables et d'autre part, le décours de cette forme grave semblait assez prévisible.

Nous savions que, même si la majorité des patients développait une forme bénigne de la maladie, le risque de développer une forme bien plus aigüe s'accroissait avec l'âge.

FIGURE 2.



Évolution du nombre de patients hospitalisés (unités COVID et unités de soins intensifs) avec suspicion ou confirmation de l'infection par COVID-19 dans le Groupe Jolimont (6 sites)

Nous pouvions également affirmer que certaines catégories de patients particulièrement fragiles avaient extrêmement peu, voire aucune chance de survie s'ils développaient une forme grave nécessitant un support vital et que la légitimité de les inclure dans la filière de prise en charge intensive au risque de contribuer à une saturation rapide des ressources était susceptible d'être remise en cause.

Au-delà de l'état préalable du patient, il nous paraissait opportun de raisonner en termes de finalité thérapeutique, de bénéfice que le patient pourrait retirer d'une prise en charge intensive et aux conséquences qui en découleraient.

## CADRE ÉTHIQUE DE CETTE RÉFLEXION

Dans les circonstances que nous vivions, à la lumière des drames vécus notamment en Italie, c'est la valeur de justice distributive qui a pris le pas sur les principes de bienfaisance, de proportionnalité, de non-malfaisance, de respect de l'autonomie et de la dignité. Une gestion inadéquate de cette justice distributive nous aurait mis potentiellement dans l'impossibilité de veiller à quelque bienfaisance, non-malfaisance ou respect de la dignité humaine que ce soit.

Le 18 mars, nous disposions de quelques documents émis par diverses autorités concernant la manière de gérer ces problèmes de disponibilités. L'Ordre des Médecins (2) avait résumé en un paragraphe son point de vue si tant les prestataires de soins que les appareils médicaux venaient à manquer : « *Il est recommandé que l'équipe de médecins prenne une décision, sur la base de paramètres objectifs, quant à l'attribution des maigres moyens. Une possible approche éthique en cas de rareté est le voile d'ignorance (« veil of ignorance ») de Rawls. Dans la pratique, ceci revient à l'intervention d'un organe indépendant, p. ex. le Comité d'éthique de l'hôpital concerné* ». Un article de la revue NEJM (3) allait dans le même sens : « *The first and most important is to separate clinicians providing care from those making triage decisions. The "triage officer," backed by a team with expertise in nursing and respiratory therapy, would make resource-allocation decisions and communicate them to the clinical team, the patient, and the family* ».

Plusieurs autres documents disponibles à l'époque ont également étayé nos discussions : les recommandations de la Société Belge de Médecine des Soins Intensifs (4), de la Société Belge de Gériatrie et de Gerontologie (5), de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (6) et de l'Agence Régionale de Santé Île-de-France (7). De même que les personnes de notre institution participant au débat, ces recommandations proposaient différents points de vue quant à l'identité de celui à qui il reviendrait

de prendre la décision définitive (décision "de chevet" vs. décision "de comité") et quant aux bases sur lesquelles il convenait de se fonder (décision basée sur des critères opérationnels et précis *a priori* vs. éthique heuristique).

Mettre au point des critères opérationnels *a priori* nous a semblé d'emblée assez peu approprié. Même sur un plan purement médical, l'identification de patients trop fragiles pour justifier une prise en charge intensive s'avère difficile et repose sur une évaluation multifactorielle qui doit intégrer le (très) grand âge, l'état général (le statut nutritionnel, l'autonomie, le statut cognitif, l'altération de qualité de vie au sens large,...), les comorbidités, les pathologies chroniques et surtout la combinaison de plusieurs de ces facteurs. Il n'est donc pas facile ni opportun d'établir des critères formels *a priori* orientant vers une prise en charge intensive ou vers son abstention. De plus, cela nous semblait mettre à l'écart tous les aspects humains (en particulier l'autonomie) qui constituent les valeurs fondamentales de notre institution (8). Une approche plus holistique et, surtout, plus heuristique qui prendrait en compte des valeurs autres que médicales et, surtout, des valeurs personnelles à chacun (patient, famille, équipe) et qui pourrait faire évoluer de façon constructive, tant le dilemme moral que les conflits engendrés par la présence de plusieurs valeurs concurrentes, nous paraissait plus appropriée. Une telle approche, dans la mesure où elle était entreprise suffisamment tôt, permettait de considérer l'ensemble des éléments en présence et d'aboutir à une décision qui serait reconnue collectivement comme la meilleure ou la moins mauvaise vu les circonstances.

Mettre en place, comme le proposait notamment l'Ordre des Médecins, un comité d'éthique « à disposition » des médecins généralistes, hospitaliers, intensivistes ou urgentistes pour prendre une décision (ou donner un avis?) dans la précipitation face à des patients vulnérables pour lesquels des choix difficiles quant à leur hospitalisation ou leur transfert en unité de soins intensifs risquaient de se poser, nous paraissait irréaliste au regard de notre structure. Notre comité d'éthique est constitué de soignants de diverses orientations (médecins de différentes spécialités, infirmières, assistante sociale, psychologue, ...) qui n'ont, pour la grande majorité, aucune qualification particulière en médecine des soins intensifs. Notre comité d'éthique a l'habitude de discuter de cas cliniques via une analyse post-événementielle qui peut aboutir à la rédaction d'avis et/ou de recommandations. Dans la situation présente, où des patients peuvent développer puis aggraver une détresse respiratoire en quelques jours voire en quelques heures, l'intervention de personnes hors du champ de soins des unités COVID ou des soins intensifs ne nous paraissait

pas la solution la mieux adaptée. Par contre, il nous semblait que le comité d'éthique était un lieu de concertation approprié pour anticiper, aider à la conception de procédures validées sur le plan éthique et juridique et pour encourager la mise en place d'une systématisation dans le processus de décision.

Ainsi, il apparaissait plus important de promouvoir une réflexion le plus en amont possible afin d'éviter des décisions trop hâtives face à l'urgence.

## VERS UNE SOLUTION FAISANT INTERVENIR LE PROJET THÉRAPEUTIQUE

La solution qui nous paraissait la plus raisonnable portait sur l'importance de pouvoir mettre en œuvre et de promouvoir la mise en place de **projets thérapeutiques** bien définis et préalablement discutés chez tout patient considéré comme « vulnérable » (comme les patients âgés, mais pas seulement!) avant toute admission (avant toute infection) via le médecin traitant ou chez tout patient hospitalisé en raison de son infection, dès son admission, via les médecins responsables de l'unité COVID. Ceci nous semblait offrir l'avantage de rendre les décisions plus collégiales; incluant les intervenants qui connaissaient le patient par cercles concentriques (médecins habituels du patient, soignants à domicile, famille) ainsi que les médecins « experts » dans la pathologie. Sur base de tous ces éléments, la décision finale pouvait ainsi être portée par les intervenants susceptibles de l'appliquer et à même de pouvoir l'expliquer. Une telle progression dans le processus de décision nous semblait permettre également d'éviter les dérives subjectives, d'alléger la charge morale de ces décisions avec l'épuisement émotionnel qu'elles pouvaient entraîner et de fournir les moyens en vue de la communication avec les familles.

Pour faciliter la mise en place des projets thérapeutiques par les médecins généralistes et ce, en amont de l'admission, une fiche santé (Figure 3) a été élaborée conjointement par les médecins généralistes, urgentistes et gériatres des deux hôpitaux de la région de La Louvière (Jolimont et Tivoli). Un courrier accompagnant cette fiche santé a été envoyé à l'attention de tous les directeurs des MRS, des médecins coordinateurs de MRS ainsi qu'aux médecins généralistes de la région (via le secrétariat de la Fédération des Médecins Généralistes du Centre et de Binche, FMGCB). Ce courrier encourageait la mise en place de projets thérapeutiques chez certains patients et/ou l'appel aux gériatres (avec numéros directs d'appel urgent) pour discuter de l'opportunité d'une hospitalisation.

De même, au niveau hospitalier, une note de recommandations a été envoyée par notre comité

d'éthique à tous les médecins de notre réseau hospitalier. Cette note balisait la problématique à laquelle nos institutions risquaient de devoir faire face et élaborait des pistes de réflexion pour tous les intervenants susceptibles d'être confrontés à ces choix difficiles et au devoir de les expliquer aux familles et aux patients. La note du comité d'éthique encourageait plus que jamais la discussion la plus précoce possible d'un projet thérapeutique chez tout patient admis en unité COVID (mais aussi les autres). Heureusement, depuis 2014, la pratique des projets thérapeutiques s'était bien installée au sein du CHJ suite à de multiples campagnes de conscientisation du comité d'éthique et des équipes de soins intensifs et à sa mise en ligne dans le dossier électronique. Dans le cadre de la gestion de la crise COVID-19, notre comité d'éthique recommandait, face à un patient infecté présentant des signes débutants de complication, de contacter au plus vite les équipes d'USI afin de partager la démarche décisionnelle. L'objectif était de favoriser les décisions sur base d'une discussion interdisciplinaire au cas par cas, incluant l'examen des données du dossier médical (importance d'y préciser le projet thérapeutique!), le contact avec l'entourage familial et, le cas échéant, avec le médecin traitant et/ou le médecin référent hospitalier. Notre comité encourageait enfin les intensivistes qui prenaient part à la discussion à expliciter et motiver leur position.

Chez les patients dont le profil de fragilité suggérait la futilité d'un support vital, le but était surtout de ne pas entreprendre de manœuvre d'intubation sans l'accord d'une équipe USI qui aurait dû assumer la suite de cette manœuvre (et donc avec la possibilité d'interrompre un éventuel support vital futile, ce qui est bien plus difficile).

Concernant ces patients pour lesquels la décision collégiale ne permettait pas de retenir une indication de traitement lourd en USI, il était, bien évidemment, prévu de poursuivre avec rigueur et humanité ainsi qu'avec les moyens disponibles au sein des unités de soins non-intensives, une prise en charge conforme aux procédures déjà mises à jour régulièrement. Chez ces patients, un projet thérapeutique limitatif était anticipé en cas de complication, voire même, le cas échéant, un accompagnement de fin de vie. Pour répondre à l'impératif de ces accompagnements, un travail colossal a été accompli par les psychologues, les assistantes sociales et l'équipe mobile en soins palliatifs.

À l'inverse, chez les patients qui ne présentaient pas ces facteurs de fragilité mais qui semblaient développer une forme grave, une prise en charge invasive se devait d'être très réactive et précoce. Le début d'évolution était, en effet, connu pour être explosif et tout retard de support vital pouvait constituer une perte de chance pour la survie future.

FIGURE 3.




### 5. Fiche Santé ou Projet Thérapeutique

**Merci au médecin traitant de compléter avec l'aide des soignants en cas de déclin**

Cette fiche permet de déterminer le **niveau d'intensité des soins**, en cas de détérioration brutale et inattendue de l'état du patient, incluant l'**arrêt** ou l'**abstention** de certains traitements.

La fiche sera complétée par le **médecin** en concertation avec le patient et ses proches et sera précieuse chez le patient inconscient ou incapable de formuler ses choix

Un exemplaire doit idéalement figurer dans le dossier médical du patient.

Ce document a été réalisé en collaboration avec les urgentistes de Jolimont et Tivoli.

**Concerné:** Mr / Mme : ..... Né(e) le : .. / .. / 19..

Fiche de santé mise à jour le .. / .. / 20..

réalisée:

lors de l'entrée en MRS, le .. / .. / 20..

lors du retour de l'hôpital, le .. / .. / 20..

discutée avec :

	Oui	Non
Le patient lui-même		
La famille		
Son médecin traitant		
Equipe pluridisciplinaire MRS		
Représentant légal		
Autre ... précisez :		

Si absence de fiche de santé ou de mise à jour, pour quelle raison?

**CONTENU**

- Etat cognitif et qualité de vie :**
  - Maladie neuro dégénérative ? oui - non
  - Si oui, dernier MMSE : .. / 30 le .. / .. / 20..
  - Niveau de dépendance : Totale / partielle / aucune
  - si partielle, détaillez :
- Souhaits exprimés anticipativement :**

**Je souhaite finir mes jours :** Oui    Non

Dans mon lieu de vie

En milieu hospitalier

---

**J'accepte les soins de fin de vie suivants:** D'accord    Pas d'accord

Oxygène en continu si besoin

Antidouleurs altérant mon état de conscience

Sédation

**2. Niveau de soins :**

A. Aucune restriction thérapeutique.

B. Je ne désire pas être réanimé

C. Je ne désire pas être réanimé, mais j'accepte les soins suivants s'ils sont nécessaires en situation aigue :

	D'accord	Pas d'accord
Transfert urgences/hôpital		
Admission soins intensifs		
Intubation/respirateur artificiel		
Dialyse		
Chirurgie		
Transfusion		
Sonde nasogastrique/ gastrostomie		

D. Pas d'hospitalisation mais soins de confort optimal et SMUR si nécessaire en cas de nouvelle pathologie aigue

**CONCLUSION**

En accord pluridisciplinaire, le statut de Mr/ Mme ..... est le suivant:

A	B	C	D

**AUTRES DISPOSITIONS :**

	Oui	Non
Don d'organe		
Assistance religieuse		
Don du corps à la science		
Incinération		

**Personnes à contacter :**

**Date :** .. / .. / 20 ..

**Noms et signatures des intervenants :**

Médecin responsable :

Autres :

Fiche santé ou projet thérapeutique réalisé par les médecins généralistes en collaboration avec les médecins urgentistes et gériatres des hôpitaux de La Louvière (Jolimont et Tivoli, avec la permission du Dr Jean-Paul Meurant).

## CONCLUSIONS

Les hôpitaux du Groupe Jolimont furent parmi les premiers à prendre en charge un nombre massif de patients atteints du COVID-19. Ce virus aura considérablement ébranlé notre travail, notre structure et la vie de chacun d'entre nous. Nous avons dû assister, parfois impuissants, aux décès d'un grand nombre de patients. Et malheureusement, ce que bon nombre de soignants craignaient au fond d'eux-mêmes s'est produit avec la perte de certains de leurs précieux collaborateurs. De ce virus, nous garderons certainement pour longtemps le triste souvenir. Il nous aura toutefois appris bien des choses. Malgré le déferlement de cette épidémie, nous sommes, en effet, parvenus à éviter jusqu'ici tout dysfonctionnement notable et toute saturation qui nous auraient menés au pire. Parmi les facteurs essentiels qui ont contribué à la sauvegarde de

nos valeurs viennent les facteurs d'anticipation, de disponibilité et de communication intra et extra hospitalière qui se sont développés pour gouverner la conduite de cette lutte face à l'adversité. La mise en place de ces procédures, résultant d'une réflexion éthique pluridisciplinaire, n'est qu'un exemple parmi beaucoup d'autres de cette gestion rationnelle, humaine et collégiale de la crise vécue. Elle aura permis à nos institutions d'assurer des soins avisés et adéquats à tous les patients qui ont été accueillis en son sein. Parallèlement, cette crise s'est accompagnée d'une sorte «d'état de grâce» du projet thérapeutique. Tout le monde, y compris des acteurs pour qui cette démarche était auparavant difficile à envisager, s'est mis à anticiper cette réflexion de façon proactive. Notre souhait est évidemment que cet acquis persiste au-delà de la crise, qui aura ainsi permis que la culture éthique imprègne un peu plus encore le corps médical.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions les Docteurs Christophe Ravoet (Directeur médical et réseau, Centres Hospitaliers Jolimont), Sébastien Bartholomé (Directeur Médical, CHR Mons-Warquignies), Giuseppe Carbutti (Chef de service USI, CHR Mons-Warquignies), Olivier Delaere (membre du Conseil Médical, Nivelles-Tubize), Geneviève Derue (Chef du département de Médecine Interne, Jolimont), Caroline Durant et Frédéric Sapin (Soins d'Urgences, CHU Tivoli), Abdelhamid Lalaoui (Président du comité d'éthique, CHR Mons-Warquignies), Yves Laurent (Soins Intensifs, Nivelles), Benjamin Lion (Président du Conseil Médical, CHR Mons-Warquignies), Salvatore Lo Bue (Président du Conseil Médical, Nivelles-Tubize), Yannick Neybuch (Chef de service Radiothérapie et Président du Conseil Médical Jolimont-Lobbès) et Catherine

Winant (Directeur Médical, Jolimont-Lobbès) pour leur participation active aux discussions. Nous remercions également le Docteur Cécile Bolly (Médecin et psychothérapeute, chargée de cours en éthique (HERS/UCL)) pour l'expertise qu'elle nous a partagée, Mesdames Mathilde Kempeneers et Florence Therasse ainsi que Messieurs Antoine Grassin et Simon Englebert (Responsables Budget et Performance, Groupe Jolimont) pour la mise à jour des données sur l'évolution de l'épidémie au sein du Groupe Jolimont dont est extraite la figure 2 et Monsieur Paul Berra (Observatoire de la Santé de la Province de Hainaut) pour le graphique de la figure 1. Sans oublier Madame Gaëlle Sablon (Secrétaire du comité d'éthique et du CRMJ, Centres Hospitaliers Jolimont) que nous remercions pour la correction et relecture de l'article.

## RÉFÉRENCES

1. <https://www.health.belgium.be/fr/le-plan-durgence-hospitalier-puh>
2. Ordre des médecins. COVID-19 – Recommandations. Doc: a167007; Bulletin: 167; Date: 18/03/2020
3. Rosenbaum L. Facing COVID-19 in Italy. Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line. [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM2005492?fbclid=IwAR0Z5AdOYO5tHWKrGgaobl2c\\_EuP8xpzVQah2Omftc6iIYL7Hx5J\\_jR8LCg](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM2005492?fbclid=IwAR0Z5AdOYO5tHWKrGgaobl2c_EuP8xpzVQah2Omftc6iIYL7Hx5J_jR8LCg)
4. <https://www.hartcentrumhasselt.be/professioneel/nieuws-professioneel/ethical-principles-concerning-proportionality-of-critical-care-during-the-COVID-19-pandemic-advice-by-the-belgian-society-of-ic-medicine>
5. <https://geriatrie.be/fr/actualites/info-COVID-19>
6. [www.assm.ch/fr/coronavirus](http://www.assm.ch/fr/coronavirus)
7. <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/ARS-ETHIQUE-COVID-final.pdf>
8. <https://www.jolimont.be/groupe-jolimont/missions>

## AFFILIATIONS

- (1) Département de Médecine Interne, Président du comité d'éthique, Centres Hospitaliers Jolimont (CHJ).
- (2) Chef de service Soins Intensifs, Hôpital de Jolimont
- (3) Chef de service Gériatrie et membre du comité d'éthique, Hôpital de Jolimont
- (4) Chef de service Soins d'Urgences, Hôpital de Jolimont
- (5) Médecin généraliste, Responsable de la cellule des médecins coordinateurs des maisons de repos et de soins au sein de la FMGCB (Fédération des Médecins Généralistes du Centre et de Binche) et membre du comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire Tivoli.
- (6) Médecin Responsable de l'Unité de Soins Palliatifs et membre du comité d'éthique, Hôpital de Jolimont
- (7) Service des Soins Intensifs et membre du comité d'éthique, Hôpital de Jolimont
- (8) Chef de service adjoint du Service des Soins d'Urgences, Hôpital de Jolimont
- (9) Avocate au barreau du Brabant Wallon et membre du comité d'éthique, Centres Hospitaliers de Jolimont

## CORRESPONDANCE

Pr. OLIVIER DESCAMPS  
Centres Hospitaliers Jolimont  
Service de Médecine Interne  
Rue Ferrer

B- 7100 Haine Saint-Paul; 064/23 31 67  
olivier.descamps@jolimont.be

# Une unité de soins gériatrique dédiée aux patients âgés atteints de « COVID-19 »

Isabelle Gilard, Isabelle De Brauwer, Pascale Cornette

## A geriatric care unit dedicated to COVID-19 elderly patients

This article describes the transformation of a geriatric care unit into a COVID-19 geriatric care unit. Besides ensuring proper treatment, the multidisciplinary team adapted its care practice and procedures with the objective of preserving the patients' functional capacities. Each dimension of health is taken into account and the adaptations are described in the light of this challenge. Along with the severity of our patients' medical and functional situations, infectious isolation is the parameter that most influences the adaptations and generates the most complexity.

### KEY WORDS

Acute care for elders, functional abilities, interdisciplinarity

**Le présent article décrit l'adaptation d'une unité de soins gériatrique en une unité de soins COVID-19 gériatrique. L'équipe pluridisciplinaire a adapté ses soins et procédures avec comme objectif, en plus du traitement, la préservation des capacités fonctionnelles des patients. Chaque dimension de la santé est prise en compte et les adaptations décrites à la lumière de ce challenge. L'isolement infectieux est le paramètre qui influence le plus les adaptations et génère, à côté de la lourdeur des situations médicales et fonctionnelles de nos patients, le plus de complexité.**

Nous vivons une crise sanitaire sans précédent. Dès le début, il nous est apparu qu'un nombre significatif de personnes âgées étaient admises pour infection par SARS-CoV-2 (COVID-19) et que l'ouverture d'une unité adaptée à leur prise en charge spécifique devenait inéluctable. Rapidement, dès le 20/03/2020, soit 1 semaine après le déclenchement du Plan d'Urgences Hospitalier, nous avons donc transformé une de nos unités en unité G COVID.

Les patients admis en gériatrie pour COVID-19 étaient des personnes âgées, voire très âgées (âge médian de 88 ans), présentant une fragilité clinique (*clinical frailty score*  $\geq 4$ ) (1), un risque de déclin fonctionnel, une polyopathie et une polymédication. Bon nombre d'entre eux se présentaient avec des symptômes viraux « aspécifiques » par rapport à des patients plus jeunes (plus de signes digestifs comme les diarrhées, moins de plaintes de dyspnée), mais aussi avec des syndromes gériatriques (chutes, delirium) (2,3). Ces caractéristiques, associées à des problèmes de santé aigus, sont prédictives d'événements de santé négatifs et d'allongement des durées de séjour hospitalier, voire de mortalité. Elles justifient habituellement une admission dans une unité de gériatrie afin d'offrir à ces patients une prise en charge globale, par une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Pourquoi en serait-il autrement pour le COVID-19 ? En Belgique, les unités de soins gériatriques au sein des hôpitaux généraux appliquent les principes des *Acute Care for Elders -ACE- Unit* (4). Dans ces unités, une équipe pluridisciplinaire réalise pour chaque patient une Evaluation Gériatrique Standardisée (EGS)

et les procédures de soins sont adaptées pour prévenir les complications et limiter le déclin fonctionnel associé à celles-ci et à l'hospitalisation. Par exemple, mobilisation quotidienne, suivi des apports nutritionnels, revue médicamenteuse pour limiter les effets indésirables, etc. Les équipes sont particulièrement formées à prendre en charge des personnes âgées fragiles à risque de délirium, chutes, dénutrition mais aussi celles qui sont déjà dépendantes.

Nous avons donc tenté de maintenir cette prise en soins dans le contexte d'une unité COVID-19 nécessitant des mesures strictes d'isolement. Les défis auxquels nous avons été confrontés furent multiples.

## HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

Le premier défi fut la mise en place des nécessaires mesures d'isolement et d'hygiène. L'architecture de nos unités fut bouleversée et donc aussi la façon dont nous occupons l'espace. Cela a son importance en gériatrie quand on sait le rôle du couloir où les mobilisations des patients par les kinésithérapeutes ont lieu le plus souvent. De même, plus question d'utiliser la salle kiné contiguë à l'unité de soins ou la salle de séjour pour les activités menées par les ergothérapeutes.

## COLLABORATION MÉDICALE

Les patients âgés que nous accueillons habituellement dans nos unités viennent en urgence dans 9 cas sur 10, avec un problème de santé aigu. Il en va de même lors de cette infection à SARS-CoV-2, durant laquelle bon nombre de patients admis en unité de gériatrie COVID-19 présentaient de plus d'autres problèmes de santé aigus (anémie, fracture, septicémie, ...). Pour combattre ce virus, nous avons, sur le plan médical, pu compter sur la collaboration de nos collègues urgentistes et infectiologues. Orientation dès la salle d'urgences, examens complémentaires et traitements ont été discutés entre spécialistes, quotidiennement, pour garder une cohérence dans la gestion de l'infection. Toutes les procédures propres à la gestion du COVID-19 étaient communes, que le patient ait été admis dans une unité de gériatrie ou de médecine interne.

## TRAITEMENT

En plus des réflexions éthiques faisant parties de notre quotidien en gériatrie, mais rendues encore plus prégnantes et plus complexes par la situation, et des aspects fonctionnels détaillés plus bas, nous avons été confrontés à une maladie nouvelle ; ses symptômes étaient parfois encore méconnus, particulièrement dans notre population de patients, et les prises en charge, notamment

médicamenteuses, évoluaient constamment. Nos procédures habituelles de **réconciliation médicamenteuse** ont, elles aussi, été mises à mal durant cette crise, même si nous avons essayé de rester systématiques (5).

## MOBILITÉ

Le maintien des capacités de mobilisation est au cœur des procédures gériatriques et un maillon essentiel de prévention du déclin fonctionnel, chaque membre de l'équipe pluridisciplinaire y contribue dans sa sphère d'activités et de compétences : les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes mais aussi l'équipe soignante qui encourage les toilettes au lavabo et les repas à table. La mobilisation dans les Activités de Base de la Vie Journalière (AVJ) fut clairement impactée par l'infection à SARS-CoV-2. Les patients étaient plus fatigables, dyspnéiques. Cela implique des temps de mobilisation plus courts mais répétés, des transferts plus fréquents entre le fauteuil et le lit. Pour pallier le risque de déconditionnement, majeur dans cette pathologie chez les patients âgés mais aussi les plus jeunes, les kinésithérapeutes ont mis en place des procédures de mobilisation et renforcement musculaire au lit du patient et dans un espace restreint comme la chambre d'hôpital. De tels programmes en gériatrie nécessitent la présence du thérapeute, la répétition des consignes. Nous ne développerons pas ici les spécificités de la kinésithérapie respiratoire et de l'oxygénothérapie propres à l'infection par SARS-CoV-2, les principes sont les mêmes que ceux développés pour les patients plus jeunes.

## NUTRITION

Plus de la moitié des patients âgés hospitalisés en gériatrie sont dénutris ou à risque de dénutrition, et l'infection à SARS-CoV-2 aggrave ce risque de façon majeure. Par ses symptômes (dyspnée, anorexie, troubles du goût et de l'odorat, diarrhées) d'une part, par les contraintes logistiques qu'elle impose, d'autre part. En isolement, les repas sont fournis dans de la vaisselle jetable, avec des couverts en plastique, ce qui limite l'attractivité du plat. L'aspect social du repas n'existe plus. Il nous est rapidement apparu nécessaire de leur fournir encore plus d'aide et d'encouragements, et de temps pour manger. Enfin, l'absence des diététiciennes au lit du patient nous a obligés à systématiser les supports nutritionnels (potages enrichis en protéines et calories, réserve de suppléments nutritionnels oraux). Pour optimiser cette approche, nous avons pu également compter sur le soutien des logopèdes, qui ont continué à évaluer les patients sujets à des troubles de la déglutition, et à proposer des adaptations de textures.

## COGNITION

Un patient sur deux admis en gériatrie présente des troubles cognitifs en lien le plus souvent avec une démence et/ou associés au delirium (6). Le delirium est prédictif de complications médicales et associé à l'allongement des durées de séjour. Les premières données de la littérature confirme qu'il est associé à l'infection par COVID-19 dans la population âgée [7]. Les équipes gériatriques savent comment prendre en soins ces patients, comment les réorienter, soutenir leurs capacités, éviter de générer des troubles du comportement comme l'anxiété. Cette prise en soins non pharmacologique des symptômes du delirium reste prioritaire mais rendue plus complexe par les mesures d'isolement. Les aspects relationnels sont essentiels - notamment l'implication des proches - mais aussi la communication avec les soignants. Ceux-ci, masqués, avec un équipement individuel de protection, se ressemblent encore plus qu'auparavant. Le masque ne permet plus l'aide du langage non verbal, essentiel. Il a fallu rappeler à chacun les notions élémentaires de la communication avec une personne présentant des troubles cognitifs et des déficits sensoriels. Se présenter à chaque entrée dans la chambre, lors de chaque soin, inscrire son nom sur un tableau avec son métier comme rappel. Les ergothérapeutes ont joué un rôle essentiel dans l'adaptation de nos prises en soins habituelles à ces facteurs. Leurs initiatives, créativité et leur sensibilisation de toute l'équipe aux spécificités de chaque patient ont été essentielles.

## THYMIE

Les psychologues ont vu leurs activités bouleversées par le COVID-19 et les mesures d'isolement. Avec les ergothérapeutes, elles ont joué un rôle essentiel dans le maintien d'une communication avec l'extérieur. Elles ont obtenu des codes téléphoniques pour tous les patients, ce qui a permis une communication quotidienne avec leurs proches, et une tablette nous permettant des appels vidéo ou téléphoniques a rapidement été utilisée, mais il a fallu gérer cette nouvelle organisation. Les psychologues assument également un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients en fin de vie et de leurs proches. En plus de ce rôle, les psychologues ont coordonné et organisé les visites de familles, en mettant sur pied une procédure claire qui permette le respect des règles d'hygiène dans ce soin éminemment relationnel.

## FIN DE VIE ET PROJET DE SOINS

Les soins de fin de vie font partie des soins pouvant être offerts au patient en gériatrie mais le COVID-19 a amplifié ceux-ci de manière dramatique. Habituellement, dans notre service de gériatrie, le taux de décès annuel est de 10% environ. Lors

des premières semaines de cette infection, nous avons déploré le décès de plus de 5 patients sur 10. De plus, en cas de progression du COVID-19, leur déstabilisation médicale fut rapide, le plus souvent après quelques jours, ce qui bouleversait l'accompagnement que l'équipe apporte habituellement aux personnes en fin de vie dans l'unité. Nous avons été amenés à assurer beaucoup de soins palliatifs, de gestion de la dyspnée et de l'anxiété, voire de la détresse respiratoire. Nous avons pu pour ce point spécifique compter sur l'expérience et le soutien de l'équipe mobile de soins palliatifs, avec qui nous avons poursuivi la collaboration déjà instaurée.

La réflexion sur le projet de soins le plus adapté au patient fait partie de nos procédures habituelles. Dans les 48h de l'admission d'un patient, en connaissant ses pathologies, ses capacités fonctionnelles, en intégrant les désirs du patient et en concertation avec l'équipe infirmière, les gériatres remplissent un document indiquant le niveau de soins le plus adéquat pour ce patient : quelle attitude en cas d'arrêt cardiaque, de nécessité d'intubation, d'admission dans une unité de soins intensifs. L'infection à SARS-CoV-2 a rendu cette réflexion indispensable dans toutes les unités COVID-19, qu'elles accueillent des patients âgés ou non. Le point de l'admission aux USI pour une intubation est particulièrement crucial quand on sait la lourdeur et longueur d'une intubation liée à l'infection à SARS-CoV-2, avec son cortège de complications. Cette question est évidemment aussi éthique.

## SOCIAL

Les assistantes sociales ont dû, comme les autres membres de l'équipe, modifier leur façon de travailler. N'ayant plus la possibilité d'exercer leur métier au chevet des patients, de rencontrer les proches, elles ont assuré leur suivi par téléphone afin de trouver des solutions adaptées à la situation propre de chaque patient : organiser de l'aide au domicile, trouver un lieu d'accueil pour un court séjour en MRS ou un séjour hospitalier de revalidation, retour en MRS. Des démarches rendues difficiles par le contexte de pandémie bousculant l'ensemble du réseau de soins aux personnes âgées, avec des critères d'admission ou de retour en institution qui n'ont cessé de changer durant toute la crise.

## INTERDISCIPLINARITÉ

Le dernier défi auquel nous avons été confrontés, et non le moindre, a été la mobilité des équipes soignantes. Afin de renforcer les équipes infirmières, paramédicales, médicales, et de permettre à chaque métier de s'accorder des moments de pause, beaucoup de membres extérieurs au service sont venus nous proposer leur aide. Cela nous a apporté

de l'air frais, et un vrai dynamisme. Mais cela a aussi montré toute l'importance de la communication, d'avoir des procédures claires, communes et partagées. Et cela a encore renforcé l'importance des transmissions quotidiennes, formelles et informelles, entre les métiers. Le rapport médico-infirmier du matin auquel participent finalement tous les membres de l'équipe, les échanges informels, et la réunion pluridisciplinaire hebdomadaire, dont nous avons essayé qu'elle dépasse les aspects « COVID-19 » pour développer de réels plans de soins, ont été des moments essentiels dans le suivi de nos patients et dans la construction de notre travail. La communication vers l'extérieur a également été renforcée, tant avec nos collègues médecins généralistes, avec lesquels nous avons beaucoup échangé via la hotline du service, qu'avec le personnel des maisons de repos.

En conclusion, dans l'orage de cette crise sanitaire, nous avons, convaincus du bien-fondé de l'approche gériatrique chez nos patients fragiles, tenté de réinventer les procédures gériatriques, en les adaptant aux nouvelles contraintes. Nous

avons essayé de garder un cap, prenant en compte la santé globale de nos patients. Pour cela, nous avons pu, comme toujours, compter sur une équipe soignante pluridisciplinaire, habituée à travailler en interdisciplinarité. Une excellente communication, et la conscience des limites de son métier mais aussi de celles de l'autre, ont été des atouts essentiels. La lourdeur des procédures et la sévérité de la situation médicale et fonctionnelle de certains patients a mis en lumière la nécessité d'encre plus de temps soignant/paramédical dans le contexte d'un isolement et l'importance du soutien institutionnel à une équipe qui a perdu ses repères habituels.

## REMERCIEMENTS

Ce texte est l'occasion de remercier toute l'équipe pluridisciplinaire de gériatrie ainsi que tous ceux qui sont venus lui prêter main forte. Sur le plan médical, nos remerciements vont aux Professeurs Starkel et Lanthier du service de gastro-entérologie et aux Docteurs Ickx, Mairlot, Nielens et Thirion, MACCS en dermatologie dans le service du Professeure Baeck

## RÉFÉRENCES

1. Abraham, P., Courvoisier, D.S., Annweiler, C. *et al.* Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatr.* 2019; 19, 322. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1315-8>.
2. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(5):780-91. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x
3. Vette P, Vu DL, L'Huillie AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of COVID-19. *BMJ* 2020;369:m1470. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
4. Ekdah AW, Sjöstrand F, Ehrenberg A *et al.* Frailty and comprehensive geriatric assessment organized as CGA-ward or CGA-consult for older adult patients in the acute care setting: A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2015; 6 (6): 523 – 540. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.10.007>
5. Dalleur O, Mouton A, Marien S, Boland B. STOPP/START, V.2 : Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients de 65 ans et plus. *Louvain Med.* 2015; 134 (5): 219-223.
6. Reynish EL, Hapca SM, De Souza N, Cvorov V, Donnan PT and Guthrie B. Epidemiology and outcomes of people with dementia, delirium, and unspecified cognitive impairment in the general hospital: prospective cohort study of 10,014 admissions. *BMC Medicine* (2017) 15:140. DOI 10.1186/s12916-017-0899-0.
7. O'Hanlon S, Inoye SK. Delirium : a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age and Ageing.* 2020 ;1-2. DOI : 10.1093/ageing/afaa094

---

## AFFILIATIONS

Service de gériatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc.

## CORRESPONDANCE

Pr. PASCALE CORNETTE  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# COVID-19 et maladies du sang

Violaine Havelange, Ines Dufour, Juliette Raedemaeker, Fabio Andreozzi, Géraldine Verstrate, Sarah Bailly, Xavier Poiré, Marie-Christiane Vekemans.

## COVID-19 and blood diseases

The SARS-CoV-2 pandemic poses an unprecedented challenge to the medical community. COVID-19 is potentially devastating for elderly patients, those who have comorbidities, as well as those with chronic hematological conditions.

Exceptional measures have been implemented by hospitals to prevent the spread of the virus and ensure optimal access to care for everyone, without jeopardizing the chances of recovery for patients with curable diseases. The hematological societies have issued guidelines that we summarize in this article for the diseases most commonly treated in our center, in the light of our experience.

### KEY WORDS

Myeloma, lymphoma, leukemia, transplantation, hemoglobinopathies, febrile neutropenia, idiopathic thrombopenic purpura, COVID-19

**La pandémie liée au SARS-CoV-2, représente un défi sans précédent pour la communauté médicale. Le COVID-19 se révèle potentiellement dévastateur pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, et aussi pour ceux atteints de pathologies hématologiques chroniques.**

**Des mesures exceptionnelles ont été mises en place par les centres hospitaliers de manière à éviter la dissémination du virus et garantir à chacun un accès optimal aux soins, en n'impactant pas les chances de guérison de ceux porteurs de pathologies curables. Les sociétés internationales ont émis des lignes de conduites que nous répercutons ici pour les pathologies les plus fréquemment prises en charge dans notre centre, à la lumière de notre expérience.**

## INTRODUCTION

COVID-19, la pandémie liée au SARS-CoV-2, représente un défi sans précédent pour la communauté médicale. Cette infection se révèle potentiellement dévastatrice pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, et particulièrement pour ceux atteints de pathologies chroniques comme les cancers.

De manière à protéger du COVID-19 nos patients atteints de pathologies hématologiques, des postes d'accueil ont été installés à l'entrée des hôpitaux, ils assurent un triage des patients, rappellent et font respecter les 'gestes barrières'. Les consultations ont été, dans un premier temps, réduites pour éviter la promiscuité et donc la dissémination du virus et remplacées par des contacts téléphoniques. Des procédures séparant les flux de patients infectés par le SARS-CoV-2 de ceux qui en sont épargnés, ont été mises en place. Les patients hospitalisés, y compris en unités de jour, sont dépistés avant leur prise en charge, afin de garantir à chacun un accès optimal aux soins, en n'impactant pas les chances de guérison de ceux porteurs de pathologies curables.

Les données actuelles ne permettent pas d'identifier un taux d'infection plus élevé chez les patients cancéreux en comparaison à la population générale (1,2). Ceci peut s'expliquer par le fait que ni les uns ni les autres n'ont été en contact avec ce nouveau virus. Par contre, les patients fortement immunodéprimés ont généralement un risque accru de développer des complications sévères liées au virus, et sont plus susceptibles d'évoluer de façon défavorable (3). Les facteurs de gravité potentiels pour une infection sévère tiennent donc compte non seulement du degré d'immunodépression, mais aussi de la présence de lymphopénie ou neutropénie profondes et prolongées, et d'un âge avancé.

Face au COVID-19, il est important de ne pas méconnaître de potentielles co-infections liées à d'autres pathogènes respiratoires qui pourraient justifier d'un traitement spécifique. Il est aussi utile de rappeler que la clairance virale après COVID-19 peut être plus longue chez les patients fragiles par rapport à la population générale.

De manière générale, les patients dont la maladie sous-jacente est contrôlée ont moins d'infections que les patients non traités (4). Les pathologies malignes non contrôlées, et particulièrement celles mettant en danger la vie du patient à court terme comme les leucémies aiguës, doivent être prises en charge sans délai. A l'opposé, les patients asymptomatiques, avec une maladie indolente, sont encouragés à poursuivre leur traitement selon le mode habituel, une suspension thérapeutique pouvant parfois mener à un non contrôle de l'affection.

Les mesures visant à maintenir un état de santé optimal doivent aussi être favorisées : arrêt des habitudes tabagiques, contrôle pondéral, pratique de l'exercice physique. Chez les patients présentant une immunodéficience secondaire, l'administration préventive d'immunoglobulines (IVIg) doit suivre les recommandations habituelles (5). Les IVIGs ne protègent pas contre le SARS-CoV-2 en l'absence d'anticorps spécifiques au sein de la solution, mais permettent de restaurer une réponse immunitaire déficiente et prévenir toute infection (bactérienne) additionnelle. Les vaccinations contre la grippe (en période saisonnière) et le pneumocoque restent recommandées chez tous les patients atteints de cancer (6).

## COVID-19 ET LYMPHOMES

Dans ce groupe, une distinction doit être faite entre les formes agressives et les formes indolentes.

Dans les **formes agressives**, un délai dans l'initiation d'un traitement peut impacter l'évolution de l'affection et favoriser sa dissémination par exemple, au niveau du SNC. Les chimiothérapies classiques restent donc prescrites, avec une recommandation large d'utilisation des facteurs de croissance, et des mesures prophylactiques (aciclovir, Bactrim, antibiothérapie).

En rechute, les traitements classiques de seconde ligne généralement suivis d'autogreffe restent de mise, l'admission pour autogreffe étant parfois différée en tenant compte de l'agressivité de la pathologie, de la disponibilité des produits sanguins et des possibilités d'admission en soins intensifs. Il en est de même pour les traitements par CAR-T cells. Ceci se discute au cas par cas.

Dans les lymphomes **indolents**, une plus grande flexibilité est permise quant à l'initiation d'un traitement, on tiendra compte des répercussions de la pathologie et des risques d'une infection COVID-19 sous traitement. L'attitude attentiste est privilégiée dans la mesure du possible. Chez un patient asymptomatique, débiter une immunothérapie seule, par exemple avec un anticorps anti-CD20, n'est pas recommandée. Chez les patients symptomatiques, on privilégiera l'administration du rituximab en monothérapie (si possible en sous-cutané, du moins après la première infusion) à l'immunochimiothérapie. On tiendra aussi compte du rôle très immunosuppresseur de la bendamustine, et on privilégiera des traitements alternatifs comme R-CVP, R-CHOP, lénalidomide ou ibrutinib. Dans les formes localisées, la radiothérapie est indiquée. Les traitements d'induction en cours sont maintenus, une réduction du nombre de cycles peut être proposée dans certaines situations. Pour les traitements de maintenance, il est envisageable de proposer un report des cures, en particulier dans les maladies les plus indolentes bien contrôlées, chez des patients âgés fragiles, ou en cas d'hypogammaglobulinémie profonde.

Dans les **leucémies lymphoïdes chroniques**, l'initiation d'un traitement est postposée dans la mesure du possible, mais si la situation médicale impose une prise en charge, le traitement suivra les guidelines en considérant les caractéristiques de la maladie et les facteurs propres au patient. La préférence ira aux schémas faisant appel à des médicaments oraux. Cependant, et sauf exception, on évitera le venetoclax qui requiert de multiples visites à l'initiation du traitement. De même, on postposera l'administration des anticorps monoclonaux (rituximab, obinutuzumab), particulièrement quand ils sont administrés avec les thérapies ciblées.

Chez les patients COVID+, le traitement est maintenu si les symptômes sont modérés, à l'exception des anticorps monoclonaux. Il est bon de rappeler que l'arrêt des inhibiteurs BTK (ibrutinib, idelalisib) peut donner lieu, particulièrement chez les patients avec une maladie active, à un 'flare up' avec parfois syndrome de relargage de cytokines qui peut mimer les symptômes du COVID. La reprise du traitement permet d'observer la résolution rapide des symptômes. A noter qu'un effet protecteur pulmonaire de l'ibrutinib a été suggéré chez certains patients souffrant de macroglobulinémie de Waldenström atteints du COVID-19 (7).

Dans le **lymphome de Hodgkin**, la prise en charge n'est pas modifiée dans le contexte actuel, la curabilité de l'affection et le jeune âge de la population concernée n'y sont sans doute pas étrangers. La question de la toxicité pulmonaire de la bléomycine en période de pandémie a été évoquée.

## COVID-19 ET MYÉLOME

Par analogie aux lymphomes agressifs, il est généralement impossible de postposer l'initiation d'un traitement d'induction chez un patient diagnostiqué avec un myélome symptomatique, puisque la nécessité thérapeutique est définie par la présence de critères d'atteinte d'organe (CRAB). Les traitements classiques sont donc prescrits, en tentant de limiter les visites à l'hôpital, notamment en utilisant des schémas hebdomadaires (bortezomib) ou oraux (IMiDs). On conseille de postposer l'autogreffe, en poursuivant le traitement d'induction pour un total de 6 à 8 cycles, une option acceptable n'impactant pas la survie (8). Le traitement de maintenance doit être poursuivi de manière à éviter toute résurgence de l'affection, il est d'usage de fournir des médicaments pour 2 cycles.

Les perfusions mensuelles de biphosphonates peuvent être espacées tous les 3 mois.

En cas de maladie bien contrôlée, et particulièrement chez les patients âgés et fragiles, on peut envisager de réduire les doses de corticoïdes (dexaméthasone 20mg par semaine, 10 mg chez les plus de 75 ans), voire de les suspendre. Les IVIGs sont poursuivies de manière habituelle, les formes sous-cutanées étant privilégiées.

## COVID-19, LEUCÉMIES AIGÜES ET GREFFES

L'urgence de la prise en charge d'une leucémie myéloblastique aiguë impose d'initier un traitement classique (7+3) sans délai, sous réserve d'impacter le pronostic de l'affection et de voir apparaître des anomalies génétiques additionnelles potentiellement responsables de formes plus agressives. Chez les patients non éligibles à un traitement intensif, l'association d'agents hypométhylants et venetoclax est une option, qui évitera cependant pas les épisodes de neutropénies prolongées et d'infections potentielles, bactériennes ou fongiques. La couverture préventive par antibiotiques, antimycotiques ou antiviraux tiendra compte des interférences médicamenteuses potentielles. Les traitements de consolidation sont maintenus.

Les LMA M3 sont traitées de manière conventionnelle par une association ATRA-ATO, avec ou sans chimiothérapie, en fonction de leur risque pronostique. L'initiation de l'arsenic peut être postposée pour diminuer le risque de syndrome de différenciation.

Pour les leucémies lymphoblastiques aiguës, l'équipe du GRALL conseille de suspendre l'administration de vincristine et de corticoïdes dans la phase d'entretien de 2 ans.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste un traitement central dans la prise en charge des leucoses aiguës, et dès le début de la pandémie, les centres ont été confrontés à la possibilité de devoir réduire voire stopper leur activité. La procédure de greffe est grevée d'une mortalité et morbidité non négligeables, et de nombreuses complications post-greffes telles la maladie veno-occlusive ou le sepsis nécessitent une prise en charge en soins intensifs. Avec cette crise sanitaire, une limitation de l'accès aux soins intensifs était à craindre, imposant aux centres de ré-évaluer toutes leurs indications d'allogreffe en concertation pluri-disciplinaire afin de maintenir ou de reporter la procédure. En règle générale, les indications retenues concernent le plus souvent la prise en charge des leucémies aiguës chez les patients de moins de 60 ans.

Après le problème de l'indication, est venu le problème des donneurs. La fermeture des frontières a rendu impossible l'obtention de certains greffons, certains donneurs se sont mis en refus de don, certains ont été dépistés positifs pour le COVID, et par conséquent ont été exclus du don. Dans notre institution, cette difficulté s'est imposée à nous avec la nécessité, pour un des patients, d'activer trois donneurs successifs avant de finalement sécuriser le greffon. Cela nous a aussi décidé, dans plusieurs cas, d'abandonner un donneur non apparenté au profit d'un donneur familial haplo-identique plus facilement accessible.

Vient ensuite la problématique de la sécurisation du greffon. Une greffe médullaire implique l'administration, chez le receveur, d'une radiochimiothérapie dans la semaine qui précède la greffe. Le donneur est collecté la veille ou le jour de la ré-infusion des cellules souches. Pour éviter que le donneur ne développe des symptômes dans cet intervalle, toutes les collectes sont réalisées avant le début du traitement du receveur et les cellules sont congelées. Un test PCR SARS-CoV-2 est réalisé sur le greffon avant sa congélation. Il est important de noter qu'à ce jour, il n'y a pas de preuve de transmission du virus par voie sanguine et que la détection d'une virémie SARS-CoV-2 semble être limitée. Ce changement de pratique implique une augmentation significative de la charge de travail aux équipes de coordination des greffes.

Dans le suivi précoce des patients, les consultations sont maintenues. Seuls les patients en suivi à long terme (au-delà de 1 an), bénéficient d'un report de leur visite ou d'une téléconsultation. Les patients greffés sont immunodéprimés, et donc à risque face à un agent infectieux tel que le SARS-CoV-2. Il est donc recommandé qu'ils suivent scrupuleusement les gestes barrières, ce qu'ils ont généralement

l'habitude de faire. Les patients greffés qui développent un COVID-19 doivent être pris en charge de la même manière que les autres patients, il n'y a pas lieu de les exclure d'une prise en charge optimale suite à leur statut. Dans notre expérience, sur les 3 patients greffés ayant développé un COVID-19, aucun n'a présenté de forme sévère. Nous n'avons pas les données définitives du registre EBMT, mais il semblerait que ce soit une observation partagée en Europe. Il est possible que le système immunitaire des patients greffés ne réponde pas par une tempête cytokinique aussi violente que chez les autres patients, tempête cytokinique qui est liée à la gravité du COVID-19 (9).

## COVID-19 ET LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Les patients souffrant d'une leucémie myéloïde chronique sont actuellement traités avec succès par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) par voie orale. La survie de ces patients est quasiment identique à celle de la population normale.

Il n'y a actuellement aucune évidence scientifique que ces ITK (Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif® ou Iclusig®) augmentent les risques d'infection à SARS-CoV-2 ou en augmentent la sévérité. Ces médicaments peuvent initialement (dans les 3 premiers mois) entraîner une myélosuppression avec une leucopenie nécessitant une diminution de la dose ou un arrêt transitoire de la médication. Il est important durant la période de pandémie actuelle d'éviter une neutropénie sévère de grade IV (< 500 /  $\mu$ L) pour minimiser les risques d'infection. A distance de l'initiation, le traitement ne doit pas être modifié – ni la dose ni la médication. Il n'y a actuellement pas d'évidence d'une immunodépression avec augmentation du risque d'infection virale sous ITK. Les effets secondaires pulmonaires (épanchement pleural, HTAP ...) principalement liés au Sprycel® doivent être managés comme d'habitude mais peuvent compliquer une infection à SARS-CoV-2 sévère.

Si le patient développe une infection à SARS-CoV-2 modérée, les ITK doivent être poursuivis. En cas d'infection avec atteinte cardio-pulmonaire sévère, on peut discuter au cas par cas de l'arrêt transitoire de l'ITK, notamment du Sprycel®, jusqu'à résolution de l'infection et des effets secondaires.

Le suivi clinique et biologique des patients en rémission doit se poursuivre tous les 3 mois avec une PCR BCR-ABL sanguine. On peut discuter, au cas par cas, pour des patients à haut risque de complications en cas d'infection à SARS-CoV-2, en rémission profonde et prolongée, d'espacer le suivi. Les arrêts d'ITK sont suspendus en période de pandémie car le risque de rechute qui concerne 60% des patients, est surtout élevé durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt et impose un suivi régulier plus difficile à assurer.

Les risques d'interactions médicamenteuses entre un traitement d'essai du SARS-CoV-2 et les ITK doivent aussi être pris en compte, particulièrement les risques d'allongement du QTc et de torsades de pointe. Une correction des différents électrolytes (potassium et magnésium) est requise, particulièrement avec le Tasigna® (10).

## COVID-19 ET MYÉLODYSPLASIES

Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique que les patients souffrant de syndromes myélodysplasiques soient plus à risque de contracter le SARS-CoV-2 que les personnes dont la moelle osseuse fonctionne normalement. La neutropénie et le dysfonctionnement des neutrophiles fréquemment détectés chez ces patients augmentent les risques d'infections bactériennes et fongiques bien plus que les infections virales. Les patients lymphopéniques sont eux plus à risque de développer des infections sévères requérant une hospitalisation voire un séjour en soins intensifs. La neutropénie peut augmenter le risque de surinfection bactérienne après une infection virale.

Les patients souffrant de syndrome myélodysplasique à haut risque, sous agents hypométhylants (Dacogen®, Vidaza®), doivent débiter ou poursuivre leur traitement sans délai ni adaptation de dose. Ces agents peuvent altérer la réponse cellulaire à l'interféron de type 1, ce qui peut hypothétiquement altérer la réplication ou la réponse cellulaire au virus mais sans preuve clinique.

Les patients souffrant de syndrome myélodysplasique à faible risque sont transfusés avec un abaissement du seuil de transfusion à 7 g/dl pour l'hémoglobine et 10.000/ $\mu$ l pour les plaquettes. Ces seuils doivent être discutés en fonction de l'âge et des co-morbidités cardiopulmonaires du patient. Il n'y a actuellement aucune évidence de transmission du SARS-CoV-2 via les produits de transfusions sanguines.

Les patients souffrant de syndrome mixte myélodysplasique/myéloprolifératif comme la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) peuvent développer des réactions leucémoïdes ou tempêtes cytokiniques en cas d'infection menant à une hypoxémie, une instabilité hémodynamique et au décès. Ces réactions se surajoutent aux réactions détectées chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. De plus, les monocytes et les macrophages dérivés des monocytes expriment fortement l'ACE2 (angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase) utilisé par le SARS-CoV-2 pour pénétrer dans les cellules. Une cytoréduction (par exemple avec de l'Hydrea®) doit être considérée chez ces patients sans induire de cytopénies (11).

## COVID-19 ET SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Les patients souffrant de myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé ou sous inhibiteurs de JAK2 (Jakavi®) sont probablement à plus haut risque s'ils développent une infection à SARS-CoV-2. Les co-morbidités cardiovasculaires ou les problèmes hémorragiques ou thrombotiques pourraient augmenter les risques de contracter l'infection ou en aggraver les complications.

Les complications thromboemboliques sont fréquentes lors d'une infection à SARS-CoV-2 surtout dans des stades avancés de l'infection virale. Ces risques sont préoccupants chez les patients souffrant de syndromes myéloprolifératifs qui ont du fait de leur maladie hématologique, un risque thromboembolique élevé.

Une stricte adhérence au traitement est recommandée chez ces patients avec un contrôle de l'hématocrite < 45% dans la maladie de Vaquez, la poursuite des anti-agrégants plaquettaires et de la cytoréduction selon les recommandations de l'*European leukemia Net* : soit un taux d'hématocrite < 45%, un taux de globules blancs < 11.000/ $\mu$ L et un taux de plaquettes < 400.000/ $\mu$ L.

Chez les patients souffrant de syndromes myéloprolifératifs qui développent une infection sévère ou critique au SARS-CoV-2, une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire à dose intermédiaire est recommandée. Une embolie pulmonaire doit être suspectée chez ces patients en cas de détérioration respiratoire. Les risques de saignements doivent être monitorés en présence d'antécédents hémorragiques personnels ou de thrombocytose extrême ou de thrombocytopenie.

Les traitements cytoréducteurs tels que l'Hydrea®, le Peg-interferon® ou le Xagrid® ne sont pas associés à une majoration des risques d'infections à SARS-CoV-2 ou de sévérité. Il est donc primordial de garder le contrôle de la maladie myéloproliférative pour éviter une augmentation du risque thrombotique.

Les inhibiteurs de JAK2 (Jakavi®) ont été suggérés comme possible traitement du SARS-CoV-2. Il est recommandé de les poursuivre et surtout d'éviter un arrêt brutal. En cas d'infection à SARS-CoV-2, les interactions médicamenteuses entre les antiviraux et le Jakavi® doivent être vérifiées (12).

## COVID-19 ET PURPURA THROMBOCYTOPÉNIQUE IMMUN

Comme toute infection virale, le SARS-CoV-2 peut favoriser l'apparition d'un PTI ou déclencher une rechute. En cette période de pandémie, la prise en charge de ces patients nécessite quelques adaptations.

Chez les patients présentant un nouveau diagnostic de PTI, l'OMS recommande l'éviction des

corticoïdes au bénéfice de thérapies alternatives non-immunosuppressives, sous réserve de leur disponibilité (13). En cas d'utilisation de corticoïdes, la dose minimum nécessaire pour une durée limitée doit être privilégiée ; on favorisera dès lors les pulses de dexaméthasone aux traitements prolongés par méthylprednisolone. Les agonistes des récepteurs TPO sont recommandés en première intention dans les pays où ils sont remboursés, ce n'est pas le cas en Belgique (14,15). Leur effet pro-thrombotique en début de traitement chez les patients COVID+ doit être pris en compte, au vu du risque prothrombogène décrit dans cette infection.

La perfusion d'immunoglobulines reste une alternative valable permettant d'augmenter rapidement le taux de plaquettes. L'utilisation du Rituximab est déconseillée en raison de son effet immunosuppresseur au long cours et de sa capacité à réduire la production de nouveaux anticorps.

Chez les patients sous immunosuppresseurs pour un PTI chronique, il n'y a pas d'indication de modifier le traitement (14). Tout changement pourrait favoriser une rechute et/ou des complications, et nécessiterait alors un suivi hospitalier plus rapproché, exposant le patient à un risque plus élevé de contracter l'affection. Le suivi à distance, par téléphone ou e-mail, doit être privilégié avec contrôle sanguin en cas de symptômes évocateurs de rechute.

Chez les patients porteurs d'un PTI hospitalisés pour COVID-19, le traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire doit bien être administré en prévention des complications thromboemboliques, si les plaquettes sont supérieures à 30 000/ $\mu$ L, en l'absence de signes de saignement.

Selon les données actuelles, les patients splénectomisés ne semblent pas présenter de risque majoré de développer une forme sévère de COVID-19. Néanmoins, le risque de surinfection bactérienne est toujours présent. L'administration précoce d'antibiotiques reste la pierre angulaire de la prise en charge d'un état fébrile. Il est important de poursuivre l'antibioprophylaxie et de mettre à jour la vaccination.

## COVID-19 ET NEUTROPÉNIE FÉBRILE

La neutropénie est une condition fréquemment retrouvée chez les patients hématologiques et oncologiques. Elle peut être transitoire avec récupération, comme par exemple dans le décours de l'administration d'une chimiothérapie, ou représenter un élément constitutionnel de la maladie, comme dans les myélodysplasies, infiltrations leucémiques ou aplasies médullaires...

L'apparition d'un syndrome fébrile chez un patient neutropénique constitue une véritable urgence médicale, nécessitant l'instauration d'une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse sans délai, afin de minimiser le risque de progression vers

un sepsis sévère mettant en danger le pronostic vital du patient.

Quelques considérations supplémentaires s'imposent dans le contexte clinique actuel, où un syndrome fébrile peut être l'expression d'une infection due au SARS-CoV2.

Chez un patient neutropénique et fébrile, la réalisation d'un frottis nasopharyngien et d'un scanner thoracique visant à identifier des signes radiologiques précoces de COVID-19, doivent être encouragés, tout en assurant la mise en route rapide d'une antibiothérapie empirique efficace car la présence d'une infection à SARS-CoV2 n'exclut pas la coexistence d'une infection bactérienne.

La fragilité des patients immunodéprimés et leur risque accru de développer des infections sévères nécessitant une prise en charge hospitalière, imposent une attitude encore plus prudente qu'en période habituelle. En revanche, il faut reconnaître que les hôpitaux constituent un endroit à fort risque de contamination, pas seulement pour le SARS-CoV2 mais aussi pour d'autres infections nosocomiales : limiter l'accès aux urgences réelles et la durée d'hospitalisation, même en unité de jour, peut minimiser le risque de s'infecter. L'hématologue prescrivant une chimiothérapie jugera de l'opportunité d'élargir l'administration des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) aux patients bénéficiant de traitements classiquement considérés à risque intermédiaire ou faible de neutropénie fébrile.

Dans le même sens, l'instauration d'une antibiothérapie, classiquement non indiquée à titre préventif de la neutropénie fébrile, pourrait être envisagée, en fonction d'une évaluation individualisée du risque infectieux.

## COVID-19 ET HÉMOGLOBINOPATHIES

Les **patients drépanocytaires** sont potentiellement très vulnérables face au COVID-19. Ils présentent d'une part, une asplénie fonctionnelle, et d'autre part, sont fréquemment traités par de l'hydroxyurée, traitement potentiellement leucopéniant. Ils présentent généralement des comorbidités cardio-vasculaires, un facteur de risque d'évolution défavorable en cas d'infection. Une vaccination adéquate est dès lors primordiale, notamment contre le pneumocoque.

Les infections sont des facteurs déclenchant potentiels de crises vaso-occlusives. Il n'est d'ailleurs pas toujours évident de distinguer un syndrome thoracique aigu (STA), complication sévère de la crise drépanocytaire, d'une infection à COVID-19. Des infiltrats diffus en verre dépoli sont plutôt évocateurs d'une infection à SARS-CoV-2, tandis que les infiltrats sont plus localisés dans la pneumonie ou le STA. En France, les patients drépanocytaires ont

été ajoutés par le Haut Conseil de la Santé Publique à la liste des personnes fragiles face au coronavirus.

Bien que les patients atteints de **thalassémie** ne courent pas les mêmes risques d'infection pulmonaire que les patients drépanocytaires, ils sont néanmoins souvent sujets à des complications telles que l'hémossidérose secondaire, des hépatopathies, cardiopathies et hypertension pulmonaire, ce qui les rend particulièrement vulnérables aux complications liées au virus. Une étude rétrospective italienne a montré que les patients thalassémiques du Nord de l'Italie faisaient des infections légères à modérées. Le nombre de patients thalassémiques atteint du COVID-19 était même plus bas qu'attendu, probablement parce que ces patients étaient plus vigilants et mieux confinés que la population générale (16).

Les patients thalassémiques, en particulier lorsqu'ils sont âgés, sont souvent splénectomisés ce qui les rend fragiles face aux infections bactériennes et majore leur risque thrombotique. En cas de fièvre, les patients splénectomisés nécessitent une prise en charge précoce, avec recherche d'un foyer infectieux bactérien éventuel et initiation rapide d'une antibiothérapie à large spectre.

En ce qui concerne les transfusions, aucune donnée n'indique que le virus puisse infecter les cellules sanguines, ni qu'il y ait un risque de transmission par transfusion. Les guidelines conseillent dès lors de maintenir les transfusions itératives, en veillant à screener les plaintes respiratoires à chaque visite à l'hôpital de jour.

## CONCLUSIONS

Les hôpitaux doivent faire face à une situation inédite, avec changement d'environnement, changement de rythme de travail, mesures d'urgence, indisponibilité potentielle du personnel médical et para-médical lui-même malade, mais aussi possible rupture de stock de matériel ou de médicaments et manque de produits sanguins. A ce titre, les transfusions ne présentent aucun risque de transmission du virus.

Les études cliniques font l'objet d'amendements que ce soit en termes de modification de protocole, de monitoring ou d'adaptations thérapeutiques qui risquent d'impacter à long terme nos pratiques.

## RÉCAPITULATIF

1. Les symptômes de présentation des affections onco-hématologiques peuvent mimer ceux du COVID-19, ce diagnostic différentiel doit être gardé à l'esprit.
2. Les chimiothérapies intensives imposées par un diagnostic de lymphomes agressifs ou de leucémies aiguës, de même que le traitement d'entretien ou de maintenance d'un myélome symptomatique, ne peuvent être différés.
3. Dans les lymphomes de bas grade et la leucémie lymphoïde chronique, l'attitude attentiste est de règle, à moins d'une indication claire, et les traitements de maintenance peuvent être postposés dans certains cas.
4. L'immunodépression est fréquente dans les syndromes myélodysplasiques et prolifératifs, le dosage des médicaments est adapté de manière à limiter les cytopénies, leur arrêt brutal doit être évité sous peine d'effets délétères.
5. Les admissions pour greffes, que ce soit autologues ou allogéniques, sont discutées au cas, en fonction de la pathologie sous-jacente, et suivent les recommandations des sociétés internationales de greffe.
6. La drépanocytose rend les patients vulnérables aux manifestations graves du COVID-19.
7. La thrombopénie peut être le reflet de la gravité du COVID-19, et doit faire rechercher des manifestations thrombo-emboliques.
8. Il n'y a pas d'évidence de transmission du virus par transfusions sanguines. On tiendra compte des difficultés d'approvisionnement liées à la pandémie dans l'optique d'une gestion optimale des dérivés sanguins.

## RÉFÉRENCES

1. Guan WJ, Ni ZU, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM* 2020. Apr 30;382(18):1708-1720.
2. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. Mar 28;395(10229):1054-1062.
3. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, *et al.* Fourth conference on Infections in leukemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human RSV, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013. Jan 15; 56(2): 258-266.
4. Brioli A, Klaus M, Sayer H, *et al.* The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol* 2019. Mar;98(3):713-722.
5. EMA guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration. 2018.
6. Cordonnier E, Einarsdottir S, Cesaro S, *et al.* Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019. Jun;19(6):e200-e212.
7. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, *et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma; *NEJM* 2017. Apr 6;376(14):1311-1320.
8. COVID-19. EBMT recommendations (update April 21, 2020); 2020.
9. COVID-19 resources from ASH - Input from Drs. Michael Mauro, Brian Druker, Jerald Radich, Jorge Cortes, Tim H. Brummendorf, Giuseppe Saglio, Timothy Hughes, and Delphine Rea.
10. COVID-19 resources from ASH - Input from Drs. Mikkael Sekeres, David Steensma, Amy DeZern, Gail Roboz, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji.

11. COVID-19 resources from ASH - Input from Drs. Ruben Mesa, Alberto Alvarez-Larran, Claire Harrison, Jean-Jacques Kiladjian, Alessandro Rambaldi, Ayalew Tefferi, Alessandro Vannucchi, Srdan Verstovsek, Valerio De Stefano, and Tiziano Barbui.
12. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020.
13. COVID-19 resources from ASH, COVID-19 and ITP: frequently asked questions. J Bussel, D.Cines, N Cooper and F Rodeghiero.
14. Pavord S, Thachil J, Hunt B, *et al.* Practical guidance for the management of adults with Immune Thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Hematol* 2020. May 6. doi: 10.1111/bjh.16775.
15. Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, *et al.* SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol*. 2020. doi:10.1002/ajh.25840
16. Treon S, Castillo J, Skabnik A, *et al.* The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients. *Blood* 2020. Apr 17. pii: blood.2020006288.

---

## AFFILIATIONS

Département d'Hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, 1200 Bruxelles.

## CORRESPONDANCE

Pr. MARIE-CHRISTIANE VEKEMANS  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Hématologie adulte  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# COVID-19 : une maladie thrombotique ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert

## COVID-19: A thrombotic disease?

COVID-19, especially in its severe form, is associated with a coagulopathy responsible for an increased incidence of venous and arterial thrombosis, pulmonary embolism, and pulmonary microthrombosis. Biologically, it results in increased D-dimer levels, which is of diagnostic and prognostic relevance. Depending on its severity, the COVID-19 infection requires a treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH) at preventive or semi-therapeutic doses. In case of proven or strongly suspected thrombosis, anticoagulation with LMWH at therapeutic doses is recommended.

### KEY WORDS

COVID-19, thrombosis, coagulopathy, D-dimers, anticoagulation

**Le COVID-19, surtout dans sa forme sévère, est associé à une coagulopathie responsable d'une incidence accrue de thromboses veineuses et artérielles, d'embolies pulmonaires et de microthrombi pulmonaires. Biologiquement, cette coagulopathie se traduit par une majoration des D-dimères dont l'intérêt est diagnostic et pronostic. En fonction de sa sévérité, l'infection à COVID-19 justifie un traitement par HBPM à dose préventive ou semi-thérapeutique. En cas de thrombose démontrée ou fortement suspectée, une anticoagulation à dose thérapeutique est recommandée.**

## INTRODUCTION

Le COVID-19 semble être associé à un risque disproportionné de thromboses. Il s'agit de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires, de microthrombi intra-pulmonaires mais aussi de thromboses artérielles entreprenant de multiples autres lits vasculaires de taille variable.

La survenue de thromboses représente une complication fréquente de nombreuses affections tant médicales que chirurgicales. Leur prévention, diagnostic précoce et prise en charge appropriée représentent autant de défis quotidiens pour les patients opérés, oncologiques ou confrontés à des pathologies internistiques complexes. Les thromboses sont par ailleurs fréquentes parmi les patients admis aux soins intensifs. Enfin, de nombreuses infections virales communes sont associées à un risque accru de thrombose.

Les données récentes devraient nous éclairer à propos du risque thrombotique lié au COVID-19. Toutefois la plupart des articles, parfois publiés dans la précipitation, relatent des résultats souvent préliminaires et limités. De nombreux consensus ont été rapidement produits mais ils sont essentiellement basés sur des avis d'experts dont l'expérience dans le COVID-19 ne dépasse pas quelques

mois. S'y ajoutent des hypothèses multiples comme autant de tentatives non validées d'expliquer la physiopathologie complexe des événements thrombotiques associés au COVID-19. Finalement, les données initialement issues de Chine sont parfois différentes de celles collectées en Europe et en Amérique du Nord compte tenu de certaines susceptibilités ethniques, de facteurs de risque environnementaux (pollution, système de santé), de différences dans les méthodes de diagnostic de routine et des modalités de prévention antithrombotique.

Compte tenu de ces limitations, cet article se propose d'essayer de répondre à quelques questions pertinentes : le COVID-19 est-il associé à un risque thrombotique accru et quelles en sont les manifestations ? Quels en sont les mécanismes, et quelles sont les options préventives et thérapeutiques ?

## THROMBOSES ET COVID-19

Les complications respiratoires sous forme d'une pneumonie sont au premier plan du COVID-19, avec une évolution potentielle vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë menant à de nombreuses admissions en unités de soins intensifs (USI). La mortalité liée au COVID-19 est estimée entre 2 et 4,3 % (parfois jusque 10 %) mais, en l'absence de dénominateur, ces chiffres doivent être interprétés avec grande prudence. Les facteurs de risque d'une évolution défavorable sont, entre autres, l'hypertension, le diabète et l'obésité. Les complications thrombo-emboliques semblent être particulièrement fréquentes et associées à un risque accru de décès.

Dès le début de la pandémie, une majoration inhabituelle des D-dimères (DD) a été mise en évidence, surtout parmi les patients admis en USI, avec des taux pouvant atteindre des valeurs rarement observées dans d'autres affections. La valeur des DD semble avoir une valeur pronostique en étant plus élevée chez les patients qui décèdent que ceux qui survivent (1).

Les complications thrombo-emboliques veineuses semblent être fréquentes. Il s'agit de thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires (EP), de thromboses sur cathéters. Les thromboses sont surtout observées parmi les patients des USI qui cumulent des facteurs de risque : alitement, état infectieux, cathéters veineux centraux, paralysie musculaire induite par la sédation, administration de vaso-plégiques.

L'évaluation du risque thrombotique veineux lié au COVID-19 se heurte toutefois à de multiples difficultés. Les patients admis en USI sont en effet intrinsèquement exposés à un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). De plus, les études souffrent de faiblesses multiples :

dépistage non systématique, difficultés pratiques et logistiques de confirmation diagnostique dans un contexte de pandémie (accès limité à l'angio-CTscan thoracique), population très hétérogène (avec des facteurs prédisposants très variables) et modalités variables de prévention antithrombotique.

Dans une cohorte de 184 patients en USI des Pays-Bas, la probabilité de MTEV a été estimée à 27 % (IC 95 % : 17-37 %) (2). Dans une étude française, la proportion de patients avec MTEV en USI était de 17% (3). Ces pourcentages sont plus élevés que ceux antérieurement documentés en USI parmi les patients sans COVID-19 et proches de 7 à 10 % malgré une prophylaxie antithrombotique pharmacologique. Une étude rigoureuse menée en USI à Lille a clairement démontré une incidence majorée d'EP à 20,6% alors qu'elle était respectivement de 6,1 et de 7,5% pour deux populations contrôles historiques de patients de la même USI, soit avec un même score de sévérité, soit avec Influenza. La réalisation plus ou moins fréquente d'angio-CTscan thoracique en fonction du contexte n'explique pas cette différence. La survenue d'EP dans cette étude malgré une prévention semble être expliquée par l'obésité de nombreux patients (4). L'autopsie de 12 patients en Allemagne a révélé une thrombose veineuse profonde (non suspectée avant le décès) chez 7 d'entre eux (58%) et une embolie pulmonaire fatale chez 4 patients (5).

Outre la MTEV classique, les autres complications thrombotiques sont des thromboses artérielles (infarctus du myocarde, AVC), des occlusions thrombotiques de filtre d'hémodialyse, de cathéters et d'équipements d'oxygénation extra-pulmonaire. Ces complications thrombotiques sont typiquement observées chez des patients sévèrement malades admis en USI. Pour certaines thromboses artérielles (AVC), l'implication d'une arythmie cardiaque transitoire (FA) n'est pas exclue.

## LES MICROTHROMBI INTRA-PULMONAIRES

Le développement de microthrombi intra-pulmonaires semble être une complication particulièrement fréquente du COVID-19 (6-8). C'est ce que suggèrent les études d'autopsie. Ces microthromboses seraient la conséquence d'une réaction inflammatoire intra-pulmonaire sévère (concept d'immunothrombose).

L'activation de la coagulation constitue un mécanisme bien connu de protection vis-à-vis des agents infectieux cernés par la fibrine et les autres composants des caillots. Ces caillots riches en plaquettes et en fibrine sont probablement favorisés par la dysfonction endothéliale induite par l'infection virale (9). Les cellules endothéliales représentant près d'un tiers des cellules des alvéoles pulmonaires, elles sont la cible directe du SARS-CoV-2 qui se lie au récepteur ACE-II largement exprimé à leur surface

(10). Les lésions endothéliales entraînent la libération de facteur von Willebrand (vWF) qui sature l'activité de l'ADAMTS13. Des concentrations de vWF de plus de 500 % ont d'ailleurs été documentées chez des patients COVID-19 en USI (11).

Les microthrombi observés dans le COVID-19 rappellent ceux des syndromes de microangiopathies thrombotiques (MAT). Les thrombi des MAT affectent toutefois de nombreux organes alors que ceux du COVID-19 sont typiquement localisés dans les poumons. Par ailleurs, la présence de schizocytes n'est pas observée en cas de COVID-19. Ces microthrombi intra-pulmonaires sont toutefois difficiles à diagnostiquer, y compris par imagerie. L'acronyme PIC ou *Pulmonary Intravascular Coagulopathy* (6) a été proposé pour décrire cette entité.

## PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULOPATHIE DU COVID-19

Les facteurs de risque thrombotique des patients COVID-19 sont multiples : âge avancé, mobilisation réduite, état septique, décompensation respiratoire. S'y ajoutent les dérèglements des mécanismes de coagulation, de la fibrinolyse et de la voie du complément.

Les multiples pistes physiopathologiques proposées sont détaillées ci-dessous (8,12).

1. L'expression majorée du facteur tissulaire.
2. L'activation des monocytes, neutrophiles, plaquettes et des cellules endothéliales.
3. Une réponse inflammatoire exagérée et le relargage de cytokines. Les cytokines inflammatoires (par exemple l'IL-6) entraînent l'activation des cellules endothéliales.
4. Le relargage de vWF en grandes quantités.
5. L'activation de la voie du complément.
6. Les NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), présents dans les thrombi, activent la phase de contact, ce qui entraîne une augmentation de la production de thrombine.
7. Les polyphosphates activent les plaquettes, les mastocytes et le facteur XII de la phase de contact, amplifiant la voie intrinsèque de la coagulation.
8. La diminution des inhibiteurs de la sérineprotéase (antithrombine, protéine C, C1-inhibiteur).
9. La fibrinolyse est altérée en raison de niveaux élevés de PAI-1.
10. La formation d'anticorps anti-phospholipides, même si elle a été décrite, ne semble pas jouer un rôle important sur base des données actuelles.

## MARQUEURS BIOLOGIQUES

Les anomalies biologiques les plus fréquemment observées parmi les patients COVID-19 présentant une coagulopathie sont une augmentation de la concentration en DD, une diminution relativement modeste du nombre de plaquettes et un allongement du temps de prothrombine. Ces anomalies sont détaillées ci-dessous (8).

1. Une élévation importante des DD est fréquemment observée parmi les patients qui sont admis en USI et/ou qui décèdent.
2. Le temps de prothrombine s'est avéré légèrement prolongé dans les formes graves. Ce changement subtil peut passer inaperçu lorsque le temps de prothrombine est exprimé sous forme de rapport international normalisé (INR).
3. Environ 5 % des patients présentent une numération plaquettaire inférieure à 100.000/ $\mu$ L. Toutefois, une thrombocytopénie légère (<150.000/ $\mu$ L) peut être observée chez 70 à 95 % des patients atteints de forme grave. La thrombocytopénie ne s'est pas avérée être un indice prédictif significatif de l'évolution de la maladie.
4. Les concentrations de fibrinogène se situent à la limite supérieure de la normale. Cependant, une diminution soudaine du fibrinogène plasmatique à des concentrations inférieures à 1 g/L a été observée peu avant leur décès chez un certain nombre de patients.
5. Les concentrations plasmatiques d'antithrombine sont plus faibles chez les non-survivants de COVID-19 que chez les survivants. Cependant, les concentrations plasmatiques sont rarement inférieures à 80% de la normale.
6. La combinaison d'une thrombocytopénie, d'un temps de prothrombine prolongé et d'une augmentation des D-dimères suggère une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), bien que le profil biologique soit nettement différent de la CIVD observée dans les sepsis. Dans ce cas, la thrombocytopénie est généralement plus profonde et les concentrations de DD n'atteignent pas les valeurs élevées observées chez les patients atteints de COVID-19. La plupart des patients atteints de COVID-19 ne seraient d'ailleurs pas classés comme ayant une CIVD selon le score de l'ISTH.
7. Les résultats post-mortem des patients de COVID-19 montrent de thrombi microvasculaires typiques riches en plaquettes dans les petits vaisseaux des poumons et d'autres organes, pouvant faire suspecter une MAT. Les micro-thrombi sont causés par l'interaction accrue entre les plaquettes

et la paroi des vaisseaux par l'intermédiaire multimères ultralarges du vWF. Ces multimères sont libérés par les cellules endothéliales et sont, dans des circonstances normales, clivés par ADAMTS13. Actuellement, il n'existe pas de données publiées sur les concentrations d'ADAMTS13 chez les patients atteints d'une infection grave par COVID-19. De plus, il n'y a pas de schizocytes au frottis sanguin et le nombre de plaquettes est plus élevé que ce qui s'observe classiquement en cas de MAT.

8. Les données disponibles suggèrent que la coagulopathie associée à COVID-19 est une combinaison de CIVD de bas grade et de MAT pulmonaire localisée, qui pourrait avoir un impact substantiel sur le dysfonctionnement des organes chez les patients les plus gravement atteints.
9. Des concentrations accrues de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- $\alpha$  et les interleukines (IL), dont l'IL-1 et l'IL-6 s'observent dans les formes graves. L'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire sur les cellules mononucléaires, ce qui déclenche ensuite l'activation de la coagulation et la génération de thrombine. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 sont les principaux médiateurs entraînant une suppression des voies anticoagulantes endogènes. Les patients les plus gravement touchés présentent un profil de tempête cytokinique, caractérisé par de fortes concentrations de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires.
10. L'activation du système fibrinolytique constitue un facteur important de létalité. Des concentrations plasmatiques élevées de l'activateur tissulaire du plasminogène de type tissulaire (t-PA) ont été documentées. La lésion endothéliale induite par l'inflammation pourrait entraîner une libération massive de t-PA et expliquer les concentrations élevées de DD et de produits de dégradation de la fibrine chez les patients atteints de COVID-19 grave.

## PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA COAGULOPATHIE LIÉE AU COVID-19

Des lignes de conduite issues de diverses organisations nationales ou de sociétés scientifiques ont été récemment proposées (13-18). S'y ajoutent des études de grande ampleur (19). Sur base de notre expérience et dans un souci de simplicité, nous proposons les recommandations suivantes.

1. En l'absence de contre-indication, tout patient COVID-19 hospitalisé doit bénéficier d'une prévention antithrombotique systématique par HBPM. La dose classique est recommandée (50UI/kg soit 4000 U anti-Xa/jour pour la plupart des patients). Elle doit toutefois être

adaptée en fonction du poids et de la fonction rénale.

2. En cas d'augmentation significative des DD et/ou d'aggravation clinique, il est recommandé de majorer l'HBPM à une dose intermédiaire, soit - 50UI/kg 2x par jour.
3. Un suivi régulier des DD et des autres paramètres de la coagulation est recommandé (TCA, PT, Fibrinogène et plaquettes sanguines).
4. Une dose thérapeutique d'HBPM (100 UI/kg 2x par jour) n'est recommandée qu'en cas de TVP/EP prouvée. Les risques hémorragiques doivent être pris en compte.
5. Le diagnostic d'EP doit être rapidement évoqué devant toute dégradation respiratoire inexplicée. Si un angio-CTscan thoracique n'est pas réalisable, une échographie cardiaque et/ou un écho-doppler veineux à la recherche de signes indirects d'une EP ou d'une TVP périphérique doivent être envisagés.
6. Une thrombopénie à l'héparine doit être suspectée en cas de chute des plaquettes sanguines ou de résistance à l'héparine.
7. Ne pas systématiquement monitorer l'activité anti-Xa, sauf si indiqué (insuffisance rénale par exemple).
8. Adapter la dose d'HBPM à la fonction rénale.
9. La concentration de l'antithrombine ne devrait pas être évaluée, sauf dans les situations particulières (ex. CIVD, résistance à l'héparine).
10. Au-delà de la sortie de l'hôpital, une anticoagulation doit être poursuivie à dose préventive (si facteur de risque persistant) ou thérapeutique (si confirmation de TVP/EP).
11. Pour les patients développant le COVID-19 et traités en ambulatoire, une prévention par HBPM doit être envisagée s'il existe des facteurs prédisposants de MTEV (antécédents de MTEV, thrombophilie, cancer, ...).

## COAGULOPATHIE ET COVID-19 : QUESTIONS OUVERTES CONCERNANT LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT

Même s'il semble justifié d'instaurer un traitement antithrombotique chez les patients hospitalisés avec COVID-19, de nombreuses questions demeurent sans réponses.

1. Quelle est l'indication d'administrer une prévention systématique par d'HBPM pour les patients traités au domicile (sans facteur prédisposant identifié) ?
2. Les patients sous anticoagulants oral (AVK ou anticoagulant oral direct) pour une autre indication (antécédents de MTEV, FA) sont-ils protégés ?

3. Les patients sous thérapie immunosuppressive sont-ils moins à risque en réduisant la production de cytokines ?
4. Quel est le rôle des agents antiplaquettaires ?
5. Quel est le rôle des médicaments anti-inflammatoires ou ciblant le complément ?
6. Quelle serait la place des échanges plasmatiques par analogie avec les micro-angiopathies thrombotiques ?
7. Une anticoagulation prolongée est-elle indiquée chez les patients qui récupèrent d'un COVID-19 sévère avec séjour en USI par analogie à une EP sévère ou idiopathique ?

## CONCLUSIONS

La coagulopathie responsable de thromboses veineuses et artérielles et de microthrombi pulmonaires représente une complication bien établie du COVID-19. Les mois qui viennent devraient nous éclairer sur l'incidence de ces thromboses, leurs mécanismes physiopathologiques et surtout les méthodes de prévention et de traitement validées dans le cadre d'essais cliniques rigoureux récemment initiés.

Dans l'immédiat, le dépistage systématique et le monitoring de cette coagulopathie, l'administration d'un traitement par HBPM à dose préventive ou semi-thérapeutique sont recommandés (Tableaux 1 et 2).

**TABLEAU 1. Prise en charge de la coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19 sévère (adapté de [8]).**

<p><b>Approche diagnostique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation répétée (tous les 2-3 jours) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ D-dimères</li> <li>○ Temps de prothrombine</li> <li>○ Numération des plaquettes</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Prise en charge thérapeutique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Héparine de bas poids moléculaire sous-cutanée pour tous les patients hospitalisés.</li> <li>• Envisager une TVP-EP chez les patients présentant une détérioration respiratoire rapide et des concentrations élevées de D-dimères. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angio-CTscan thoracique ou une échodoppler du système veineux des membres inférieurs.</li> <li>○ Si l'examen n'est pas réalisable et qu'il n'y a pas de facteurs de risque de saignement, envisager une anticoagulation thérapeutique.</li> </ul> </li> <li>• D'autres interventions (telles que les échanges plasmatiques, l'administration d'autres anticoagulants ou médicaments anti-inflammatoires) sont expérimentales et ne doivent être envisagées que dans le cadre d'un essai clinique.</li> </ul>

**TABLEAU 2. Modalités de prise en charge de la coagulopathie du COVID-19 (adapté de [14])**

Profil du Patient COVID-19	Bilan de coagulation	Anticoagulation préventive standard	Anticoagulation préventive majorée	Anticoagulation Thérapeutique
Patient ambulant		A envisager		
Patient hospitalisé	X	X		
USI	X		X	
TVP/EP confirmée	X			X
EP suspectée	X			X
ARDS	X		X	

## RÉFÉRENCES

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844-847.
2. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM *et al.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020. Apr 30. pii: S0049-3848(20)30157-2.
3. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020. May 4. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.

4. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F *et al.* Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020. Apr 24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. May 6. doi: 10.7326/M20-2003.
6. Fogarty H, Townsend L, Ni CC, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P *et al.* COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020.
7. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost*. 2020. May 12. doi: 10.1055/s-0040-1712155.
8. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020. May 11. pii: S2352-3026(20)30145-9. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
9. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020. Apr 28. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417-1418.
11. Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020; 190:62.
12. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020. May 11. doi: 10.1055/s-0040-1710337.
13. Casini A, Fontana P, Glauser F, Robert-Ebadi H, Righini M, Blondon M. [Venous thrombotic risk related to SARS-CoV-2 : prevalence, recommendations and perspectives]. *Rev Med Suisse*. 2020; 16(692):951-954.
14. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. Apr 27. pii: blood.2020006000. doi: 10.1182/blood.2020006000.
15. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De CE, Gresele P, Marchetti M *et al.* COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus*. 2020. Apr 8. doi: 10.2450/2020.0083-20
16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
17. Oudkerk M, Buller HR, Kuijpers D, van EN, Oudkerk SF, McLoud TC *et al.* Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;201629.
18. Cattaneo M, Bertinato EM, Biocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M *et al.* Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost*. 2020. Apr 29. doi: 10.1055/s-0040-1712097.
19. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA *et al.* Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020. May 5. pii: S0735-1097(20)35218-9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.

---

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Université catholique de Louvain (UCLouvain), B-1200 Bruxelles

Running title : COVID-19 et coagulopathie  
 Financement : aucun  
 Conflit d'intérêt : aucun

## CORRESPONDANCE

Pr. CEDRIC HERMANS  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service d'Hématologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
 cedric.hermans@uclouvain.be

# COVID-19 et médecine générale

Cassian Minguet

## COVID-19 in primary care medicine

The COVID-19 pandemic has had and still has a remarkable impact on general medicine in Belgium. From the day the first Belgian case was diagnosed on February 4, 2020 until the beginning of de-containment- three full months have passed during which general medicine needed to re-structure itself more effectively to be able to speak up with one voice, adapted itself by switching to telemedicine during the population's confinement period, and constantly developed updated management procedures. In the first month, general practitioners (GPs) did not expect a pandemic of this magnitude to occur. In the second month, things accelerated and GPs' offices closed their doors, with GPs applying themselves the procedures they helped convey to their patients over the phone. By the third month, while suspicious cases sharply dropped, procedures needed to be strengthened. The situation is more difficult in nursing homes. Within 3 months, relations with patients, colleagues, paramedics, and institutions were, there, entirely altered. In other countries as well, there has been a profound change that is likely to profoundly impact medical practices in the long term. On the eve of a new phase consisting of progressive de-containment, general medicine is now properly prepared to assume its role of an essential player in the fight against coronavirus in the wider community.

### KEY WORDS

COVID-19 in primary care medicine

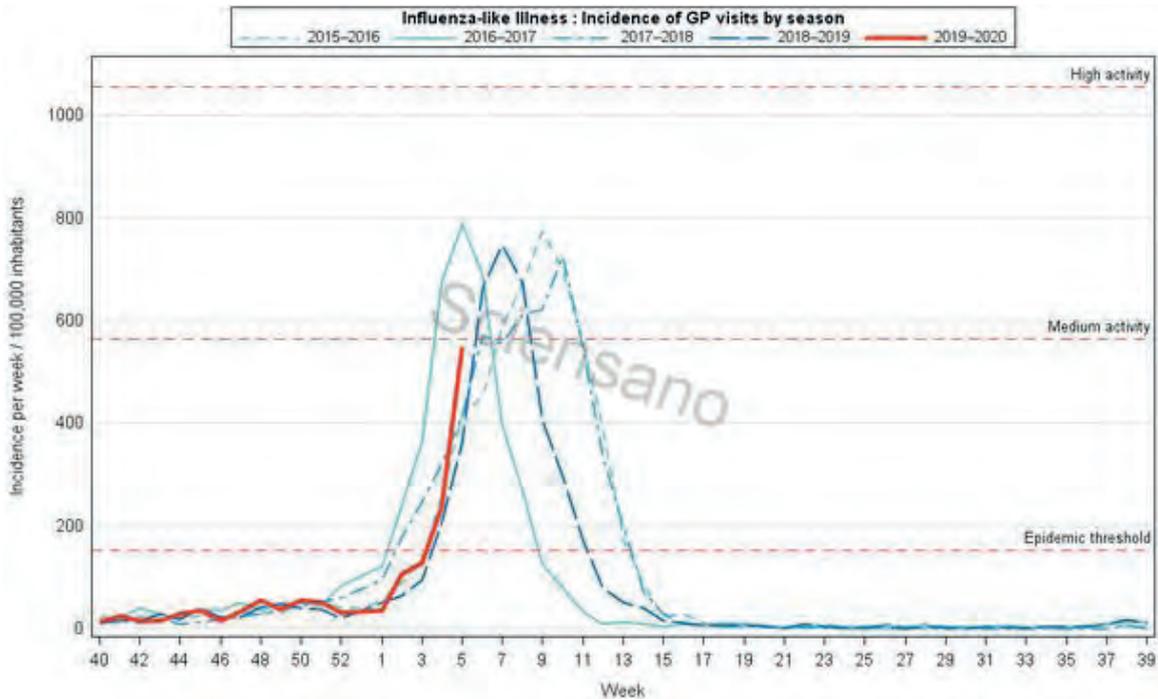
La pandémie de COVID-19 a un impact considérable sur la médecine générale en Belgique. Depuis le jour où le premier cas belge est diagnostiqué le 4 février 2020, jusqu'au début du déconfinement, trois mois se sont écoulés pendant lesquels la médecine générale s'est structurée pour parler d'une seule voix, s'est adaptée en basculant vers la télémédecine lors du confinement de la population et a élaboré des procédures de prise en charge constamment mises à jour. Le premier mois, les médecins généralistes ne s'attendaient pas à une pandémie de telle ampleur. Le deuxième mois les choses se sont accélérées, les cabinets médicaux ont fermé leurs portes, les généralistes appliquant par téléphone les procédures qu'ils contribuent à écrire. Le troisième mois les cas suspects ont fortement diminué mais les procédures ont augmenté. La situation est difficile dans les maisons de repos. En trois mois, les rapports avec les patients, les confrères, les paramédicaux et les institutions ont changé. Dans d'autres pays également on constate un changement qui pourrait avoir un impact à long terme sur les pratiques. À la veille d'une nouvelle phase, le déconfinement progressif, la médecine générale est prête à continuer d'assumer son rôle d'acteur important de la lutte contre le virus dans la communauté.

## PREMIER MOIS

Quand le premier cas de COVID-19 est annoncé en Belgique, le 4 février 2020, la médecine générale est dans un travail de routine. On voit des grippez, le nombre de cas enregistrés ce jour-là montre une activité moyenne du virus comme on peut le voir dans le tableau 1. Le seuil épidémique étant franchi pour la deuxième semaine consécutive, l'épidémie de grippe est déclarée le 5 du mois.

Les informations générales parlent d'un nouveau virus apparu en Chine le 31 décembre. On apprend que neuf compatriotes sont arrivés deux jours plus tôt de Wuhan par avion, ont subi des tests approfondis à l'hôpital militaire et que l'un d'entre eux, un belge de 54 ans, semble être infecté par le nouveau coronavirus. Il ne présente aucun signe de maladie et il a été transféré à l'hôpital universitaire Saint Pierre à Bruxelles.

TABLEAU 1. Incidence des syndromes grippaux en médecine générale. Institut national de santé publique Sciensano (1)



Un site internet d'information a été mis en place par le gouvernement et on peut y lire l'information suivante mise en ligne le 28 janvier : « Il n'y a pas lieu de s'inquiéter à propos de ce nouveau virus pour l'instant. Les autorités sanitaires belges sont vigilantes et suivent de près la situation en Chine. Notre pays dispose de très bonnes procédures pour le dépistage de coronavirus. Les hôpitaux et les médecins généralistes savent comment reconnaître le coronavirus et comment le gérer » (2).

Pour la plupart des médecins généralistes, les coronavirus provoquent des rhumes et certains peuvent provoquer un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), mais la médecine générale en Belgique n'avait pas été confrontée à l'épidémie de SRAS de 2003, ni à celle causée par le MERS en 2013. L'épidémie H1N1 en 2009 finalement avait fait peu de victimes.

« Une nouvelle décennie, un nouveau coronavirus » pouvait-on lire dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* du 24 janvier « 800 cas signalés avec un taux de mortalité de 3% » (3).

Le premier patient belge sort de l'hôpital le 15 février. Tout semble rentrer dans l'ordre.

Le 18 février, les Cercles de médecins généralistes et les syndicats médicaux, poussés par l'actualité, proposent un plan pour faire face aux épidémies, plan qu'ils envoient aux ministres en charge de la santé pour attirer leur attention, proposer l'implication des médecins généralistes et fournir des mesures concrètes.

Les vacances scolaires commencent le 22 février. Le 26 février, l'Institut scientifique de santé publique

Sciensano met à jour sur son site internet les procédures à suivre par les médecins généralistes. Si un enfant ou un adulte présente les symptômes d'une possible contamination, les médecins ont comme consigne de donner des rendez-vous de consultation en dehors des heures (pour éviter le contact avec d'autres patients) voire de se rendre au domicile même du patient à risque. Il applique des mesures de protection pour lui-même. S'il peut se protéger de façon adéquate (au moins masque et gants), il procède à un examen clinique. Il doit ensuite entrer en contact avec le service de «surveillance des maladies infectieuses» de la région (1).

Sciensano définit un cas suspect d'infection comme une personne qui aurait «des symptômes cliniques d'une infection respiratoire supérieure ou inférieure (avec un début soudain d'au moins un des symptômes suivants : fièvre, toux, difficultés respiratoires) » et soit «un historique de voyage dans les 14 jours avant le début des symptômes dans un pays/région avec une transmission soutenue» (Chine, Corée du Sud, Iran et 11 Communes en Italie) soit «un contact physique avec un cas confirmé par un test de laboratoire dans les 14 jours avant le début des symptômes du patient. Ou bien un patient qui couplerait « des symptômes cliniques d'une infection respiratoire aiguë sévère et/ou un signe clinique ou radiologique d'atteinte pulmonaire qui exige une hospitalisation » et « un historique de voyage dans les 14 jours avant le début des symptômes dans un pays/région avec une transmission limitée (liste ci-dessus plus autres communes de Lombardie, Vénétie et Emilie- Romagne en Italie, Singapour, Japon). »

À 8 heures, ce jour-là, dans la salle d'attente de notre

cabinet, où les patients viennent le matin sans rendez-vous, une patiente d'origine chinoise qui habite depuis 30 ans dans la région est assise, seule, le long d'un mur tandis que la douzaine d'autres patients sont agglomérés les uns contre les autres sur le mur d'en face, de l'autre côté de la pièce.

Sciensano définit le contact intense, comme celui d'être resté dans un rayon d'1,5 m pendant plus de quatre heures.

De nombreux belges reviennent des sports d'hiver fin février et parmi eux, certains ont passé leurs vacances dans des stations italiennes. Le 28 février, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) porte le niveau de menace lié au coronavirus à un « niveau très élevé ». 79 000 personnes sont contaminées en Chine et 5000 dans le reste du monde. Un médecin généraliste liégeois fait un frottis naso-pharyngé, suspectant la maladie chez une patiente de retour de Palerme, mais son frottis ne peut être analysé par le

seul laboratoire habilité, le national de référence de la KU Leuven car, explique-t-il aux journaux, l'autorité régionale lui a répondu que sa patiente ne revenait pas d'une région classée dans les zones à risque (4).

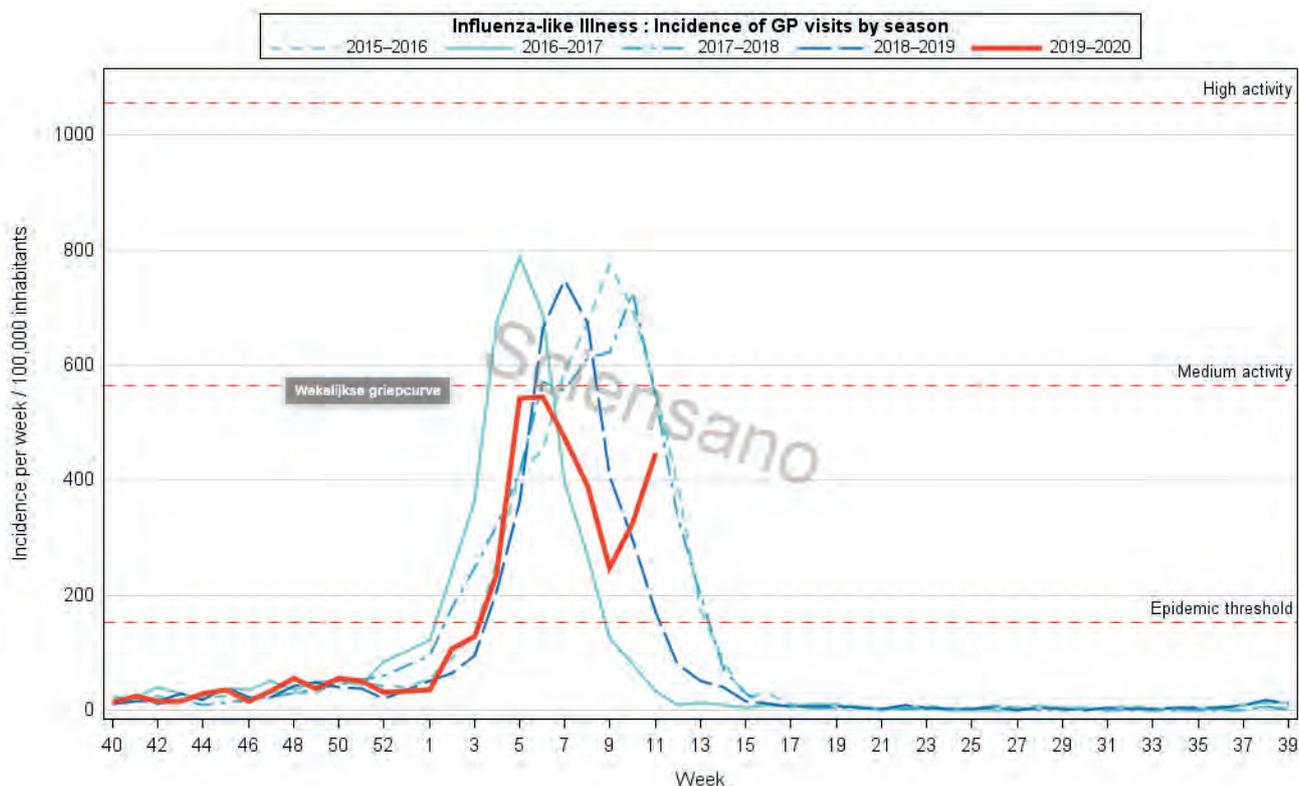
## DEUXIÈME MOIS

Le matin du lundi 2 mars débute la 10<sup>ème</sup> semaine de l'année. On apprend que 3 belges ont été testés positifs, dont un bruxellois, et que « le service d'inspection va maintenant rechercher toutes les personnes qui ont été en contact avec lui récemment, leur demander si elles sont en bonne santé et de surveiller leur température deux fois par jour » (5).

La Belgique entre en phase 2, ce qui veut dire que le virus est présent sur le territoire et qu'il faut éviter sa propagation.

Réapparaissent, en médecine générale des syndromes grippaux (Tableau 2).

**TABLEAU 2. Incidence des syndromes grippaux en médecine générale. (Sciensano) (1)**



Les associations représentatives des médecins généralistes sont réunis au cabinet des ministres régionaux de la Santé, où ils ont pu partager les problèmes concertés de manque de matériel de diagnostic et de protection.

Le 5 mars, La foire aux livres de Bruxelles s'ouvre et attire, sur quatre jours, 66 000 visiteurs. Le Collège de médecine générale (CMG), structure faitière des associations et des départements universitaires

de médecine générale de Belgique francophone, adresse une lettre « à la médecine générale » (6), et se positionne comme structure fédérative et porte-parole de la profession. Il demande aux autorités de commander des masques.

Le 8 mars, le CMG se propose d'adresser des recommandations à la médecine générale, en les positionnant entre les discussions au sein du *Risk Assessment Group* mis en place par le gouvernement

et l'ajustement officiel des recommandations par Sciensano. Il adresse aux médecins généralistes sa première recommandation concernant le tri des patients. Celui-ci doit être uniquement téléphonique, les patients qui ont des symptômes bénins sont mis en quarantaine à la maison durant la durée de leurs symptômes, sans testing, et ceux qui présentent des symptômes inquiétants doivent être référés aux urgences des hôpitaux sans être examinés.

Le 10 mars, en phase 2 renforcée, la première ministre du pays recommande l'interdiction des manifestations de plus de mille personnes et insiste sur la « distanciation sociale ».

Le Conseil national de l'Ordre des médecins rappelle dans un communiqué de presse les principes déontologiques qu'il convient de respecter lors de la prise en charge d'un patient sans contact physique (7). Le CMG écrit à l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) pour demander le remboursement des consultations par téléphone dans le cadre de l'épidémie.

Le 11 mars, l'OMS décrète l'état de pandémie. Ce jour-là est le jour du premier décès en Belgique du au coronavirus. Dans son bulletin hebdomadaire de surveillance de la grippe, Sciensano constate que « le nombre de cas de grippe augmente à nouveau depuis la semaine dernière » (8). Le 12 se réunit le Centre fédéral de crise. Le 13 est publié un arrêté ministériel portant des mesures urgentes pour limiter la propagation du coronavirus et le 14, toutes les consultations, examens et interventions non urgentes dans tous les hôpitaux et dans les cabinets privés du pays sont reportés. L'INAMI ouvre deux nouveaux codes de nomenclature pour rémunérer les consultations téléphoniques, honorées en tiers-payant à hauteur de 20 Euros à partir du 14 mars.

En une semaine, la télémédecine est proposée, est validée par les experts, est balisée par l'Ordre des médecins et est remboursée par la sécurité sociale.

Les cabinets de médecine générale, le 16 mars sont fermés, sauf pour les activités de prévention prénatales, de vaccins en-dessous de 15 mois et pour quelques cas rares et urgents non-suspects d'infection par le SARS-coV-2. Les généralistes travaillent par téléphone. Pour beaucoup d'entre eux, c'est un pilier de la consultation médicale qui est ébranlé avec l'absence d'un véritable examen clinique en présence du malade. L'Ordre des

médecins avait précisé au sujet des consultations sans contact physique « qu'une approche à distance est seulement acceptable sous certaines conditions : le médecin a) connaît bien le patient et ses antécédents, b) a accès aux informations médicales le concernant (dossier médical) et c) est en mesure d'assurer la continuité des soins » (7).

En même temps, les médecins généralistes belges réalisent que cette semaine-là est née la télémédecine dans leur spécialité.

À Washington, Chen décrit la *leadership* des médecins de famille qui créent et mettent en œuvre des plans pour les cliniques ambulatoires, les tests, le triage et la protection des employés, tout en reconnaissant les défis d'équité que pose la pandémie, comme pour les sans-abris ou les populations mal desservies qui ont également peu accès à la télémédecine (9).

En Belgique, les médecins généralistes sont en permanence téléphonique, triant, rassurant les patients, améliorant les processus de prise en charge. La médecine générale a vite compris ce que l'on attendait d'elle : un tri efficace, une mise en quarantaine des cas suspects, une prise en charge de l'anxiété des patients pour préserver le point crucial du système : les places en soins intensifs.

Un nouvel arrêté ministériel organise le confinement, pour le 18 mars à partir de midi. Les belges prennent alors l'habitude de regarder tous les jours à 11 heures, à la télévision, les porte-paroles du Centre national de crise annoncer le nombre de patients atteints, hospitalisés, en soins intensifs et décédés.

Dans son bulletin grippal hebdomadaire du 20 mars, Sciensano constate que « le nombre total de cas de grippe a augmenté depuis la semaine passée et reste donc au-dessus du seuil épidémique. Cette augmentation est peut-être liée à un nombre croissant de cas de COVID-19 dans notre pays. L'épidémie est donc toujours bien présente en Belgique et l'intensité de la grippe reste modérée » (10).

Les cabinets de médecine générale trient par téléphone ou par vidéo. Ils posent des questions comme l'apparition d'une anosmie ou d'une agueusie, décrites par les ORL. Les patients envoient des photos par toutes sortes de moyens informatiques. Les centres de tri ou pré-tri apparaissent aux portes des hôpitaux où de nombreux généralistes se relaient pour prendre en charge la première consultation physique et le frottis naso-pharyngien des patients suspects identifiés au téléphone par leurs collègues généralistes.

Au Royaume-Uni aussi les soins primaires ont radicalement changé. Le BMJ publie un article au titre qui se veut visionnaire : « COVID-19, comment le coronavirus changera la pratique générale pour

toujours ». Il y est fait mention de pratiques fermées à clé et d'ordonnances données par la fenêtre, mais aussi d'un travail où les tracasseries informatiques, les évaluations et le travail de routine sont plus détendus, les visites à domicile fortement réduites, des appels vidéo et des consultations téléphoniques qui s'avèrent plus courtes que les standards, ce qui libère du temps. La pandémie pourrait amener les gens à repenser leur façon de chercher de l'aide pour leur santé, ce qui fait dire à un généraliste anglais qu'il espère ainsi une autolimitation par les patients eux-mêmes des problèmes mineurs ce qui permettra de recentrer l'attention sur ceux qui en ont le plus besoin (11).

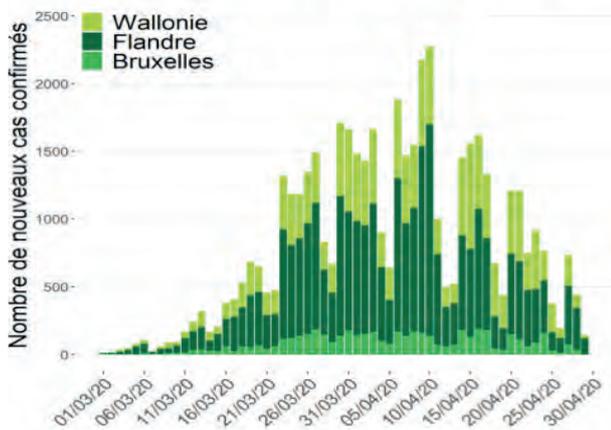
### TROISIÈME MOIS

La quantité d'informations augmente exponentiellement. Les procédures deviennent de plus en plus précises. Les généralistes prennent l'habitude d'aller tous les matins sur le site de Sciensano pour voir s'il y a une mise à jour. Le matériel de protection arrive enfin en médecine générale, au compte-goutte. Des masques chirurgicaux distribués par la Commune ou par la Province et des visières réalisées par des particuliers sur leur imprimante 3D. Cette période est aussi l'occasion pour certains médecins généralistes de devenir co-investigateurs dans des études cliniques avec des confrères spécialistes pour le traitement de la maladie.

En ce qui concerne les statistiques de cas médecine générale, on connaît le nombre de cas confirmés (tableau 3).

**TABLEAU 3. Nombre de cas confirmés par région et par date de diagnostic (Sciensano) (1)**

Evolution du nombre de cas confirmés par région et par date de diagnostic\*



Le 14 avril, par exemple, il y avait 31 119 cas confirmés, (0,27% de la population). Mais ça ne reflète pas le nombre de cas totaux. Dans notre cabinet, on estime qu'on identifie à ce moment, lors de nos consultations téléphoniques un nouveau cas

possible par médecin et par jour.

Dans son bulletin hebdomadaire, Sciensano indique que l'incidence de consultations chez le médecin généraliste pour syndrome grippal est de 142 consultations pour 100.000 habitants (consultations téléphoniques incluses) et de 102 la semaine suivante (Tableau 4).

Le même 14 avril, Sciensano calcule, à partir de 1327 échantillons de la population belge recueillis par la Croix-Rouge chez les donateurs de sang (représentatifs de la population), que 4,3% de la population en Belgique a fabriqué des anticorps contre le coronavirus, sans de trop grandes différences entre la Wallonie, Bruxelles et la Flandre. En Flandre, la séroprévalence, a doublé en 2 semaines (de 2,1% dans les échantillons du 30 mars à 4,1% dans ceux du 14 avril) (1).

Pour la médecine générale, cela veut dire que pour une patientèle moyenne de 1000 patients, chaque généraliste à la date du 14 avril, a 43 patients qui ont fait la maladie.

En avril, le point noir qui est apparu est celui des maisons de repos avec un nombre de décès qui a dépassé le nombre de décès à l'hôpital (Tableau 5).

On a décrit des situations très difficiles dans les maisons de repos. Certains médecins généralistes étaient réticents d'y aller sans matériel de protection. Les infirmières, aides-soignantes et personnel d'entretien étaient très inquiets. Les travailleurs qui sont testés positifs sont mis en quarantaine, ce qui aggrave la situation. Beaucoup nous ont raconté des situations où les personnes âgées mourraient dans des conditions déplorables.

### QUATRIÈME MOIS, UNE NOUVELLE PHASE COMMENCE

Demain, le 4 mai débutera le déconfinement en Belgique. Les soins ambulatoires vont reprendre de façon progressive. Dans la masse d'information qui nous arrive en ce long week-end du premier mai, il y a un plan de catégorisation des patients envoyé par le Ministère (soins urgents, nécessaires, pour patients avec risque de dégradation et postposés) ; un document de 13 pages du CMG décrivant les précautions pour les contacts avec les patients non-suspects de COVID-19 en médecine générale et une annonce le début du *testing* en médecine générale. Sciensano en précise les procédures en donnant une nouvelle définition de cas possible, en indiquant que tous les cas possibles doivent contacter leur médecin généraliste par téléphone, que tous les cas possibles doivent être testés et signalés par un formulaire électronique afin que le suivi des contacts puisse être entamé.

TABLEAU 4. Incidence des syndromes grippaux en médecine générale, y compris les appels téléphoniques (Sciensano) (1)

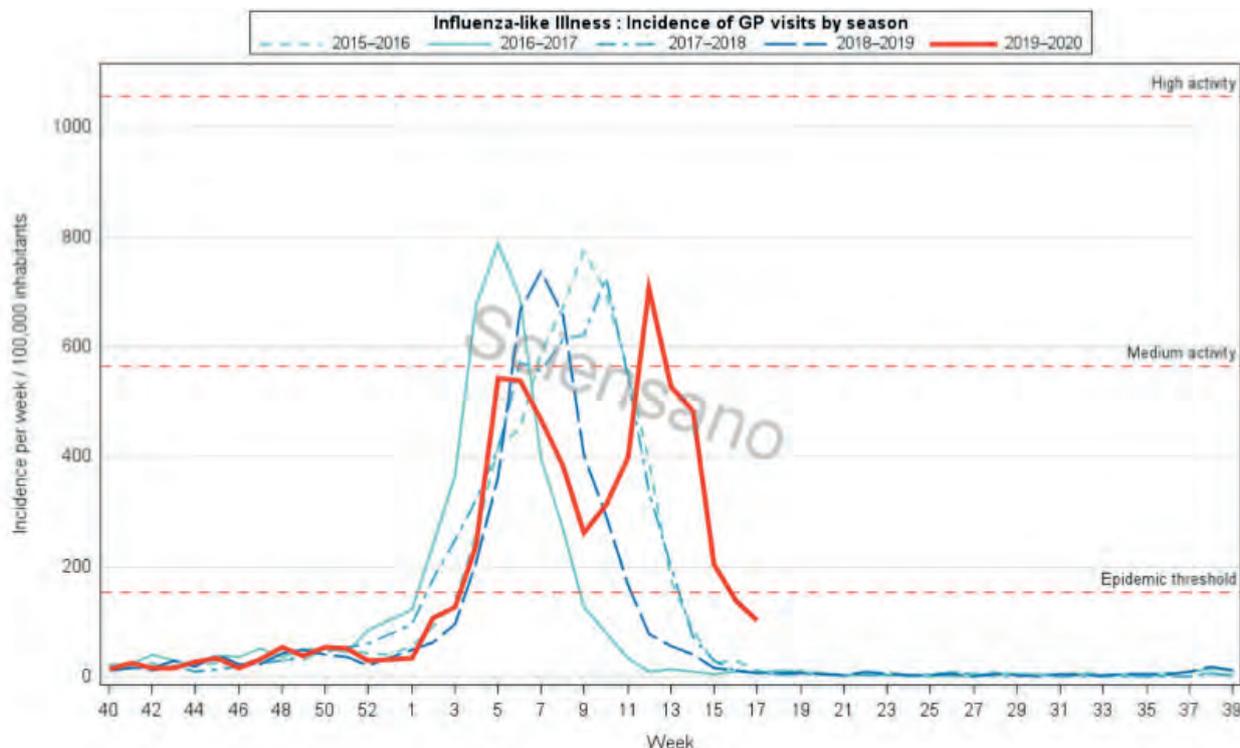
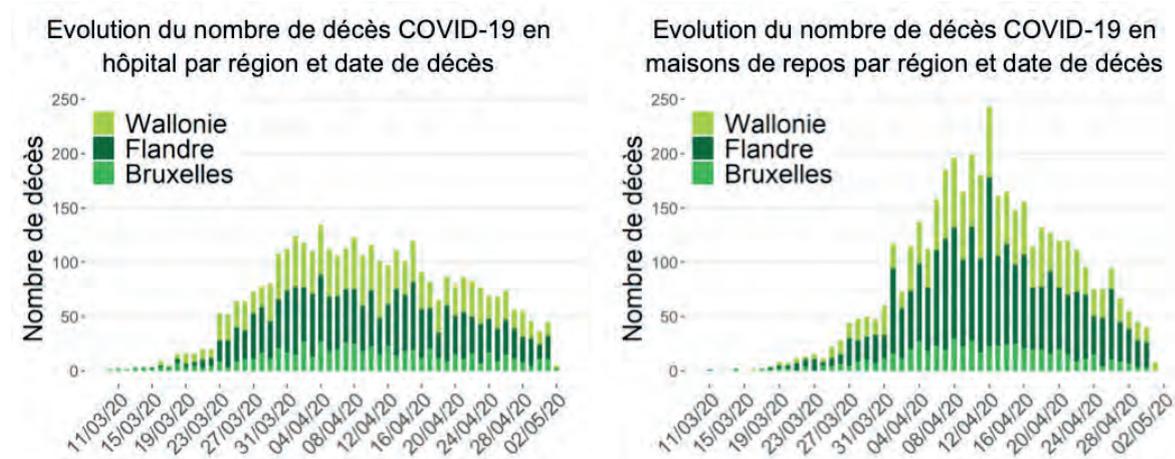


TABLEAU 5. Comparaison de l'évolution du nombre de décès en hôpital et en maison de repos (Sciensano) (1)



Il y a à ce jour en Belgique près de 50 000 cas confirmés et 7700 décès.

Comme l'exprime l'éditorial de la Revue médicale suisse paru cette semaine, « peu de médecins ont imaginé le scénario qui est en train de se dérouler en Europe. Au début, c'était le problème d'un autre continent, de quelques épidémiologistes ou peut-être encore de l'OMS, mais pas le nôtre. En très peu de temps, cette vision a été radicalement bousculée. Nous sommes désormais touchés, tant au niveau privé que professionnel » (12).

## CONCLUSION

En trois mois, la médecine générale a été transformée: elle s'est structurée et parle d'une seule voix à travers le Collège de médecine générale. La télémédecine a débuté avec les consultations à distance. La médecine générale a montré qu'elle jouait un rôle important dans la communauté. Elle est prête à continuer durant le déconfinement en participant au *testing/tracing* afin d'éviter un rebond du nombre d'hospitalisation. Chaque médecin a décuplé son habileté à utiliser les outils informatiques et de communication. En jouant son rôle, la médecine générale participe à l'effort de la médecine tout entière dans la lutte contre la maladie.

## RÉFÉRENCES

1. [www.sciensano.be](http://www.sciensano.be)
2. [www.info-coronavirus.be](http://www.info-coronavirus.be)
3. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):760-762. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
4. <https://www.sudinfo.be/id170309/article/2020-02-29/coronavirus-aucun-labore-veut-analyser-le-frottis-suspect-liege-la-patiente>. Consulté le 2 mai 2020
5. <https://www.lalibre.be/planete/sante/une-troisieme-personne-testee-positive-au-coronavirus-en-belgique-5e5caf4d9978e23106a0bf8b>. Consulté le 3 mai 2020
6. <https://www.le-gbo.be/05-03-2020-communique-du-college-de-la-medecine-generale-par-rapport-a-lepidemie-du-COVID-19/>. Consulté le 3 mai 2020
7. <https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/communique-de-presse-du-conseil-national-de-l-ordre-des-medecins-concernant-les-mesures-exceptionnelles-a-prendre-par-la-medecine-de-premiere-ligne-dans-le-contexte-de-pandemie-de-coronavirus-COVID-19>. Consulté le 2 mai 2020
8. <https://www.sciensano.be/fr/coin-presse/bulletin-grippal-hebdomadaire-11-03-2020-le-nombre-de-cas-de-grippe-augmente-a-nouveau>. Consulté le 3 mai 2020
9. Chen FM. COVID-19 and family doctors, *Fam Med*, 2020; 52(4):306-7.
10. <https://www.sciensano.be/fr/coin-presse/bulletin-grippal-hebdomadaire-20-03-2020-le-nombre-de-consultations-pour-des-symptomes-grippaux>. Consulté le 3 mai 2020
11. Thornton J. COVID-19: how coronavirus will change the face of general practice ever, *BMJ.* 2020;368:m,1279.
12. Blum S, Gallivet M. COVID-19, une approche polyphonique, *Rev Med Suisse.* 2020; volume 16. 809-809

## CORRESPONDANCE

Pr. CASSIAN MINGUET

Centre Académique de Médecine Générale (CAMG)  
Avenue Hippocrate 57/B1.5702  
B-1200 Bruxelles  
Cassian.minguet@uclouvain.be

# COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2

Julien De Greef\* (1,2), Lucie Pothen\* (1,2), Halil Yildiz (1), William Poncin (2,3), Gregory Reychler (2,3), Sarah Brilot (1), Sophie Demartin (1), Eugénie Lagneaux (1), Raphaël Lattenist (1), Jeanne Lux (1), Guillaume Pierman (1), Geoffroy Vandercam (1), Silvio Wallemacq (1), Anaïs Scohy (4), Alexia Verroken (4), Benny Mwenge (2,5), Giuseppe Liistro (2,5), Antoine Froidure (2,5), Charles Pilette (2,5), Leïla Belkhir\*\*(1,2), Jean-Cyr Yombi\*\*(1,2)

## COVID-19: SARS-CoV-2 infection

The world is facing a serious pandemic. The disease called COVID-19 is caused by a new coronavirus, SARS-CoV-2, which started to spread in China in December 2019. COVID-19 is a condition that may be particularly serious and even fatal in elderly people, as well as in patients with comorbidities such as high blood pressure, cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, chronic kidney disease, and cancer. The clinical presentation is mild in approximately 80% of cases, moderate to severe in 15% of cases, and critical in 5% of cases. The most common symptoms of COVID-19 are fever, fatigue, muscle aches, and dry cough. Some patients may exhibit nasal congestion, chills, sore throat, or diarrhea. Severely ill patients can develop an acute respiratory distress syndrome (ARDS), shock, thrombosis, and multiple organ failure, and they are at risk of death. COVID-19 patients with ARDS have a poor prognosis, with an estimated mortality rate of more than 10%. SARS-CoV-2 is primarily transmitted through respiratory droplets. Airway and hand hygiene is therefore essential. The diagnosis is made by reverse transcription-polymerase chain reaction on a nasopharyngeal or oropharyngeal swab and, in suggestive cases, by chest computed tomography, which has a high sensitivity. There is currently no effective specific treatment for COVID-19. Many molecules have been tried or are under investigation. The treatment currently remains supportive.

### KEY WORDS

SARS-CoV-2, COVID-19

Le monde est confronté à une grave pandémie nommée COVID-19 due au nouveau virus SARS-CoV-2, qui a commencé en Chine en décembre 2019. Le COVID-19 peut être particulièrement grave et mortel dans certains groupes tels que les personnes âgées ou présentant certaines comorbidités (maladies cardiovasculaires, BPCO, diabète, maladies rénales chroniques et cancer). Chez les sujets symptomatiques, la présentation clinique est légère dans environ 80% des cas, modérée à sévère dans 15% des cas et critique dans 5% des cas. Les symptômes les plus courants du COVID-19 sont la fièvre, la fatigue, les douleurs musculaires, la toux sèche. Certains patients peuvent présenter une congestion nasale, une anosmie, un mal de gorge ou une diarrhée. Les patients atteints d'une maladie grave peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc, des manifestations thrombo-emboliques, une défaillance multiple d'organes et sont à risque de décès. Les patients COVID-19 atteints de SDRA ont un mauvais pronostic avec une mortalité estimée à plus de 10%. La transmission du SARS-CoV-2 se fait principalement par les gouttelettes respiratoires ; l'hygiène des voies aériennes et des mains est donc capitale. Le diagnostic est réalisé par RT-PCR sur frottis naso-pharyngé ou oro-pharyngé et, dans les cas suggestifs, par CT-scanner, grâce à sa sensibilité élevée. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique bénéficiant d'une évidence robuste d'efficacité clinique. De nombreuses molécules sont encore en cours d'étude ; le traitement est donc principalement supportif.

\*Premiers auteurs

\*\*Derniers auteurs

## Que savons-nous à ce propos ?

- Le COVID-19 est due au SARS-COV-2 responsable de la pandémie actuelle. La présentation clinique est légère dans environ 80% des cas, modérée à sévère dans 15% des cas et critique dans 5% des cas. La transmission se fait par les gouttelettes respiratoires. Le diagnostic se fait par RT-PCR sur prélèvement respiratoire et le CT scanner thoracique devant des symptômes évocateurs. Il n'y a pas encore de traitement spécifique clairement efficace, de nombreuses molécules sont en cours évaluation. Le traitement reste supportif.

## Que nous apporte cet article ?

- Cet article fait la synthèse sur les connaissances actuelles sur le COVID-19. La physiopathologie, le diagnostic y sont abordés. Les aspects thérapeutiques y sont largement abordés également avec un accent sur la stratégie aux Cliniques universitaires Saint-Luc

## What is already known about the topic?

- The new coronavirus SARS-CoV-2 is responsible for the current COVID-19 pandemic. The clinical presentation is mild in approximately 80% of cases, moderate to severe in 15% of cases, and critical in 5% of cases. The virus is transmitted through respiratory droplets. The diagnosis is made by RT-PCR and, in case of suggestive symptoms, by computed tomography. There is no effective treatment to date, but many molecules are being evaluated. The treatment remains supportive.

## What does this article bring up for us?

- This article summarizes current knowledge on COVID-19. The pathophysiology and diagnosis of the disease are discussed. Therapeutic aspects are also widely discussed, with an emphasis on the strategy at the Cliniques Universitaires Saint-Luc.

## INTRODUCTION

Fin décembre 2019, plusieurs cas de pneumonies inexplicables surviennent concomitamment dans la ville de Wuhan, dans la Province Chinoise du Hubei, 7<sup>e</sup> ville chinoise, peuplée de 11 millions d'habitants. Le cluster semble centré sur le South China Seafood Market, un vaste marché de fruits de mer et d'animaux vivants. Le 30 décembre, l'administration de Wuhan émet un premier avis d'alerte avec des recommandations concernant la prise en charge de cette infection. La première mention de cette épidémie hors de Chine date également du 30 décembre 2019, au travers d'un Post sur la lettre d'information ProMED-MAIL (1). L'étiologie en reste indéterminée, et la question d'une origine bactérienne (peste, legionellose), ou d'une infection virale (précédent SARS-CoV) est posée. Le lendemain, un symposium urgent est tenu dans plusieurs hôpitaux de la ville de Wuhan à propos du traitement de cette pneumonie, et le bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est informé de 44 cas de pneumonies inexplicables, dont 11 patients dans un état grave. Des analyses ultérieures démontreront que le virus circule déjà depuis plusieurs semaines. Le 1<sup>er</sup> janvier, le marché de Wuhan est fermé pour raisons sanitaires. Le virus sera identifié rapidement comme appartenant à la famille des *Coronaviridae* (2), apparenté au virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). Le virus sera plus tard baptisé *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), tandis que la maladie qu'il engendre recevra le nom de COVID-19 pour *Coronavirus disease 2019* (3).

Rapidement, l'infection se répand en Chine. Le 30 janvier, l'OMS déclare l'infection officiellement comme une urgence de santé publique de portée internationale. La maladie se répand rapidement hors de Chine, et le 25 février, pour la première fois, le nombre de nouveaux diagnostics hors de Chine excède le nombre de diagnostics en Chine. L'OMS déclare l'état de pandémie le 11 mars 2020. L'Europe est frappée de plein fouet, avec au premier rang des pays atteints l'Italie suivie par l'Espagne, la France, la Grande-Bretagne.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET TRANSMISSION

La maladie se caractérise par une transmission interhumaine élevée, avec un taux de reproduction ( $R_0$  dans l'absolu, ou  $R_t$  à un moment précis) élevé. Des valeurs de l'ordre de 2,2 à 3,3 sont généralement citées, mais des chiffres aussi haut que 3 à 4 ont été évoqués pour la phase ascendante de l'épidémie à la mi-janvier dans la région de Wuhan, ce qui signifie alors qu'une personne en infecte en moyenne trois à quatre (4). Ce taux de reproduction est dépendant des mesures de santé publique prises pour diminuer la transmission du virus. Les mesures de distanciation sociale, par exemple, ont pour objectif d'amener le  $R_t$  en dessous de 1, niveau sous lequel une transmission soutenue du virus n'est plus possible (5). En l'absence de vaccin, ces mesures prises par de nombreux pays se sont avérées efficaces à ce stade pour freiner ou arrêter la propagation du virus de manière à ne pas saturer le système hospitalier surtout, bien qu'elles n'aient malheureusement pas *in fine* d'effet rémanent, faisant craindre une nouvelle flambée après leur levée (4).

Le mode de transmission du SARS-CoV-2 reste incomplètement compris. Bien qu'il soit vraisemblable que la dichotomie traditionnelle gouttelettes-aérosol soit une réduction un petit peu simpliste (6), il n'en reste pas moins que la voie principale de transmission interhumaine du SARS-CoV-2 se fasse via les plus grosses gouttelettes respiratoires (définies classiquement comme des particules de taille supérieures à 5 à 10  $\mu\text{m}$ ) qui sont émises et se répandent dans un périmètre restreint (environ 2 mètres) par les individus lorsqu'ils toussent, éternuent ou parlent. Les individus s'infectent soit par inhalation, soit par contact de ces gouttelettes avec les muqueuses (7). Il est possible que la transmission se fasse également dans une certaine mesure par voie aérienne (génération d'aérosols) (8) mais l'incertitude subsiste à ce sujet. Une attention particulière doit néanmoins être portée aux risques de contamination en lien avec les procédures à risque de générer une aérosolisation telles que l'aérosolthérapie, la ventilation artificielle (invasive ou non) ou l'oxygénothérapie notamment à débit élevé.

Le virus a également été retrouvé dans de nombreux autres échantillons (sang, selles, salive, urines, sécrétions lacrymales et conjonctivales, sperme), mais la contribution des modes de transmission non respiratoire à l'épidémie reste inconnue, et si tel en était le cas, probablement marginale (9).

À côté des contacts directs, la transmission peut également se faire par contact indirect, les mains se contaminant avec les surfaces. L'importance de ce mode de transmission est inconnue, mais le risque est probablement surtout présent dans les milieux de soins ou au domicile des malades. Le virus peut survivre plusieurs heures sur les surfaces extérieures ; la durée de persistance n'est pas bien connue, et dépend de l'inoculum initial, du type de surface, de la température et de l'humidité ambiante. À titre d'exemple, il a été montré (condition de laboratoire et avec un pulvérisateur à haut débit) une stabilité du virus de l'ordre de 4 heures sur le cuivre, 24 heures sur le carton, et jusqu'à 72 heures sur le plastique et l'acier inoxydable (8). Il est par contre bien établi que le virus est sensible au savon et aux désinfectants usuels (10).

L'une des caractéristiques importantes qui participe à la transmission élevée du SARS-CoV-2 est le fait qu'il puisse être transmis par des personnes avant l'apparition des symptômes (présymptomatiques). En effet, la charge virale est déjà très élevée dans les voies respiratoires supérieures environ 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes pour atteindre son pic 1 jour avant les symptômes et décroître ensuite progressivement. Il a été estimé qu'un peu moins de la moitié (44%) des transmissions se fait à la phase pré-symptomatique (11).

On ne sait pas précisément combien de temps les patients peuvent rester contagieux. Si le virus peut parfois être détecté par RT-PCR plusieurs semaines (jusqu'à environ 6 semaines), il semble généralement ne plus être cultivable à partir du courant de la deuxième semaine (9-10 jours) (12,13) (Figure 1). Il convient donc de rappeler que l'on détecte par PCR de l'ARN et non un virus en état de se répliquer. Une PCR positive ne renseigne donc pas forcément sur l'infectivité du virus (contagiosité).

Il a par ailleurs été bien démontré que certaines personnes infectées peuvent être porteuses asymptomatiques du virus, et peuvent transmettre le virus. Leur contribution relative à l'épidémie reste cependant inconnue.

La durée d'isolement (confinement) recommandée reste l'objet de discussions. Actuellement, les recommandations belges préconisent pour les patients COVID-19 hospitalisés 14 jours d'isolement à partir du premier jour du début des symptômes (à la condition que les symptômes respiratoires s'améliorent et que la fièvre ait disparu depuis au moins 3 jours), une durée portée à 28 jours pour les patients séjournant aux soins intensifs sauf si les contrôles de PCR sont négatifs à deux reprises (14).

Un isolement plus court, de 7 jours (moyennant les mêmes conditions d'afébrilité et d'amélioration respiratoire), est préconisé pour les patients non hospitalisés (15).

Le CDC américain recommande de lever l'isolement à partir de 10 jours à dater du début des symptômes, y compris pour les patients hospitalisés, moyennant les mêmes conditions (au moins 3 jours sans fièvre) (13). Une levée d'isolement sur base du suivi de PCR peut aussi être proposée surtout chez des patients immunodéprimés pouvant excréter plus longtemps le virus (13).

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin enveloppés. Ils infectent une grande variété d'espèces et sont divisés en quatre genres ;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  en fonction de leur structure génomique. Les coronavirus humains tels que 229E et NL63 sont responsables d'affections respiratoires bénignes et appartiennent au coronavirus  $\alpha$ . En revanche, le SARS-CoV, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 sont classés parmi les coronavirus  $\beta$ , dit émergents. Les coronavirus ont quatre protéines structurales ; Spike (S), membrane (M), enveloppe (E) et nucléocapside (N). Le récepteur permettant l'entrée du virus dans les cellules qu'il infecte est une molécule présente à leur surface : l'enzyme ACE2. Néanmoins, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles se fait également grâce à l'intervention d'une enzyme cellulaire appelée TMPRSS2 (*Type II transmembrane serine protease*) (16) qui coopère avec ACE2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule. On peut ainsi imaginer l'ACE2 comme une serrure et TMPRSS2 comme la clé avec laquelle le virus peut l'ouvrir pour rentrer. L'ACE2 est une protéine largement exprimée dans le cœur, les vaisseaux, les intestins, les poumons (en particulier dans les pneumocytes de type 2 et les macrophages), les reins, les testicules et le cerveau. Sa présence dans ces différents organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées au COVID-19 (17). Son rôle physiologique est de dégrader l'angiotensine II, afin d'en limiter les effets négatifs (vasoconstriction, inflammation, thrombose) liés à la liaison aux récepteurs AT1. L'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule régule à la baisse les récepteurs ACE2, qui perdent dès lors leur capacité de dégradation de l'angiotensine II. C'est cette perte d'expression et d'activité de l'ACE2 qui pourrait être à l'origine de l'inflammation pulmonaire importante et des phénomènes micro-thrombotiques observés (18).

## PRONOSTIC

La proportion de patients asymptomatiques parmi les patients infectés est inconnue et varie de 5% à 75% dans la littérature. Elle a été estimée à 46.5 % des malades dans le bateau de croisière Diamond Princess (19) (pour un total de 3711 passagers et membres d'équipage) mais des chiffres plus élevés (jusqu'à 75%) ont été rapportés (20,21).

Parmi les malades (symptomatiques), il est difficile de prédire la sévérité de l'infection. On estime que 80% des malades ont une présentation modérée, 15% une sévère, et 5% sont définis comme critiques (22) (avec insuffisance respiratoire, choc ou défaillance multisystémique) (Tableau 1). De nombreux facteurs de risque ont été identifiés dans de larges cohortes, et incluent en premier lieu l'âge avancé (>65 ans), le sexe masculin et les comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle, les cancers, les maladies respiratoires chroniques (essentiellement la BPCO),

l'immunodépression ou encore l'obésité (22,23). Rapidement, tenant compte de la place centrale d'ACE2 dans l'infection COVID-19, il a été postulé que les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans pouvaient être responsables de la sévérité décrite chez les patients hypertendus (24). Cette hypothèse semble actuellement battue en brèche, des études récentes montrant que la mortalité était non affectée ou même diminuée par ces traitements (25).

L'importance de l'âge est majeure : ainsi, en Chine, un taux de mortalité de 0,32% chez les moins de 60 ans, 6,4% chez les plus de 60 ans, et 13,4% au-delà de 80 ans a été mis en évidence (26). *A contrario*, parmi les enfants, bien que de rares présentations sévères et des décès aient été décrits, les taux d'hospitalisation sont faibles et la très grande majorité des enfants présente un tableau clinique banal (27). La contribution respective des enfants à la transmission interhumaine et à la dynamique pandémique reste discutée (28,29).

TABLEAU 1. Classification des patients COVID-19

Classifications des cas	Définitions
Asymptomatique	RT-PCR positive et aucune plainte
Legers	Symptômes d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, écoulement nasal, éternuements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée)
Modérés	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) sans hypoxémie évidente, avec des lésions au CT-scan
Sévères	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) avec hypoxémie évidente (Saturation < 93%), avec des lésions au CT-scan
Critiques	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), peut avoir un choc, une encéphalopathie, une lésion myocardique, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement de la coagulation et une lésion rénale aiguë

## PRÉSENTATION CLINIQUE

La période d'incubation de la maladie peut s'étendre jusqu'à deux semaines. Les symptômes apparaissent néanmoins chez la plupart des malades endéans les 4 à 5 jours de la contamination (30,31). À 11 jours 97.5% des personnes ont développé des symptômes.

La présentation classique de la maladie est celle d'une pneumonie, avec fièvre, toux et dyspnée. L'absence de fièvre au départ n'exclut cependant pas le diagnostic : ainsi, dans une large série américaine, seul un peu plus de 30% des malades présentaient une température >38°C au départ (32). La très grande majorité des patients développera néanmoins de la fièvre au cours de l'infection (30). Le clinicien veillera à toujours mesurer la saturation du patient qu'il examine, car l'hypoxie peut parfois être très bien tolérée : on a décrit chez un nombre significatif de patients un aspect d'« hypoxémie silencieuse » (33).

En dehors de la pneumonie, les symptômes de

présentation sont variables (Tableau 2). La maladie peut se présenter comme une infection des voies respiratoires supérieures dite banale, et prendre un aspect cliniquement difficilement distinguable d'une autre virose. Dans certains cas rares, le tableau initial peut aussi être dominé ou limité à une symptomatologie digestive (34). Les anomalies du goût et de l'odorat, allant de la perturbation discrète à l'anosmie et/ou l'agueusie complète, ont été bien décrites. Elles peuvent précéder les autres symptômes, ou être les seules manifestations de l'infection dans de rares cas (environ 3% des malades dans une série italienne (35). Des éruptions cutanées et des atteintes oculaires (conjonctivite) sont également possibles.

Enfin, des présentations atypiques ne sont pas rares, notamment chez la personne âgée, et le clinicien devra rester vigilant et envisager le diagnostic devant un syndrome gériatrique (chute, delirium, déclin fonctionnel).

**TABLEAU 2. Symptomatologie de l'infection COVID-19 parmi le personnel de santé, d'après Chow et al. (36) et Mathew et al. (37)**

Symptôme	Fréquence au déclenchement de la maladie (%)	Fréquence en cours de maladie (%)
Toux	50	78-88
Fièvre	42	68-75
Myalgies	35	60-66
Céphalées	17	42-65
Mal de gorge	15	25-38
Dyspnée	10	31-41
Rhinorrhée	12	12-21
Anosmie/agueusie	non évalué	16
Malaise	10	29
Nausées-vomissements	2	17-20
Douleur abdominale	2	1-13
Diarrhée	6	32

La maladie prend volontiers un cours bi-phasique (Figure 1) : après un début modéré, les symptômes s'aggravent et la dyspnée s'installe vers la fin de la première semaine. C'est fréquemment à ce moment-là que les patients avec des présentations sévères sont hospitalisés (18). Dans les cas les plus sévères, l'insuffisance respiratoire s'installe et les patients présentent un tableau d'ARDS. Cette seconde

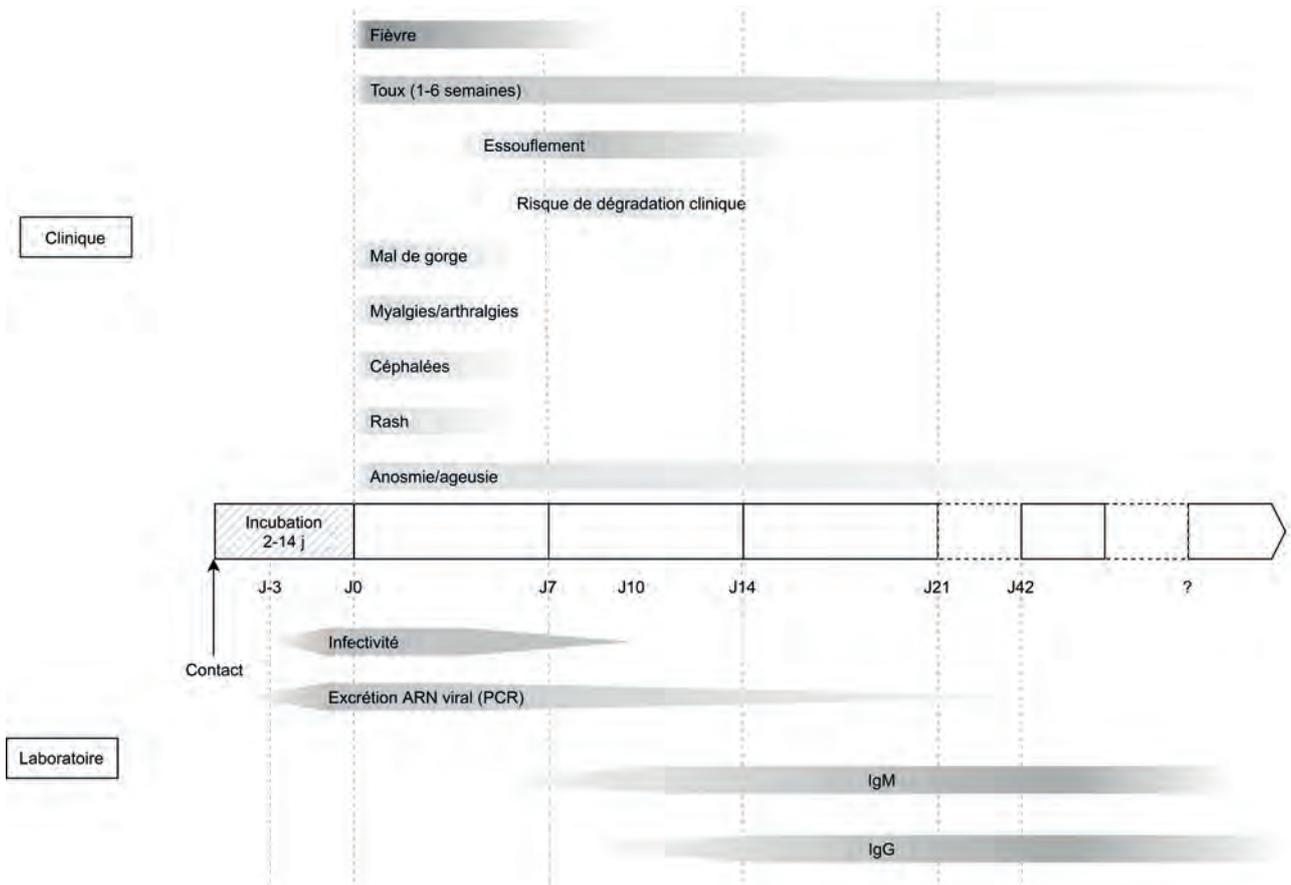
phase de la maladie se présente fréquemment sous la forme d'un tableau très inflammatoire, voire dans les cas les plus sévères, sous forme d'une tempête cytokinique, ce qui fait penser qu'il y a une place dans le traitement pour les médicaments immunomodulateurs (voir ci-dessous) (38).

Les complications cardio-vasculaires (39) et thrombo-emboliques (40) de la maladie ne sont pas rares dans les formes sévères, ce qui est probablement à mettre en liaison avec l'atteinte endothéliale. Une série autopsique allemande a ainsi démontré une thrombose veineuse profonde chez 7 patients sur 12. Pour 4 des malades, l'embolie pulmonaire était la cause directe du décès (41).

## DIAGNOSTIC

Selon l'un des traditionnels postulats de Koch, l'isolation et la culture du pathogène en laboratoire à partir d'un échantillon d'organe malade est le « gold standard » du diagnostic d'une maladie infectieuse. Toutefois, cette méthode de détection est lente et nécessite un équipement et des techniques de culture spécifiques qui sont limitées à certains types de laboratoires (niveau de sécurité élevée : L3 et L4). Face à cette pandémie, sur le terrain, une technique plus rapide et plus accessible était indispensable pour identifier, isoler et traiter sans tarder les patients atteints.

**FIGURE 1. Description de l'évolution chronologique de l'infection COVID-19 (la durée des symptômes varie en fonction de la sévérité)**



## RT-PCR

L'alternative, devenant l'examen de choix pour le diagnostic, est la recherche directe de l'ARN viral par PCR (*Polymerase Chain reaction*). Cette recherche se fait sur un frottis nasopharyngé ou oropharyngé. Dans certains cas, celle-ci pourra être réalisée sur des prélèvements par lavage broncho-alvéolaire toutefois il s'agit d'un examen invasif et aérosolisant, réservé à certaines situations cliniques particulières. La sensibilité de la PCR varie selon les études entre 59 et 83% (42,43). Un premier résultat négatif n'exclut donc pas totalement le diagnostic. De même, étant donné l'évolution de la charge virale au cours du temps, si la PCR est réalisée de manière trop précoce ou au-delà d'une semaine de symptômes le résultat peut s'avérer également négatif.

## CT-SCAN

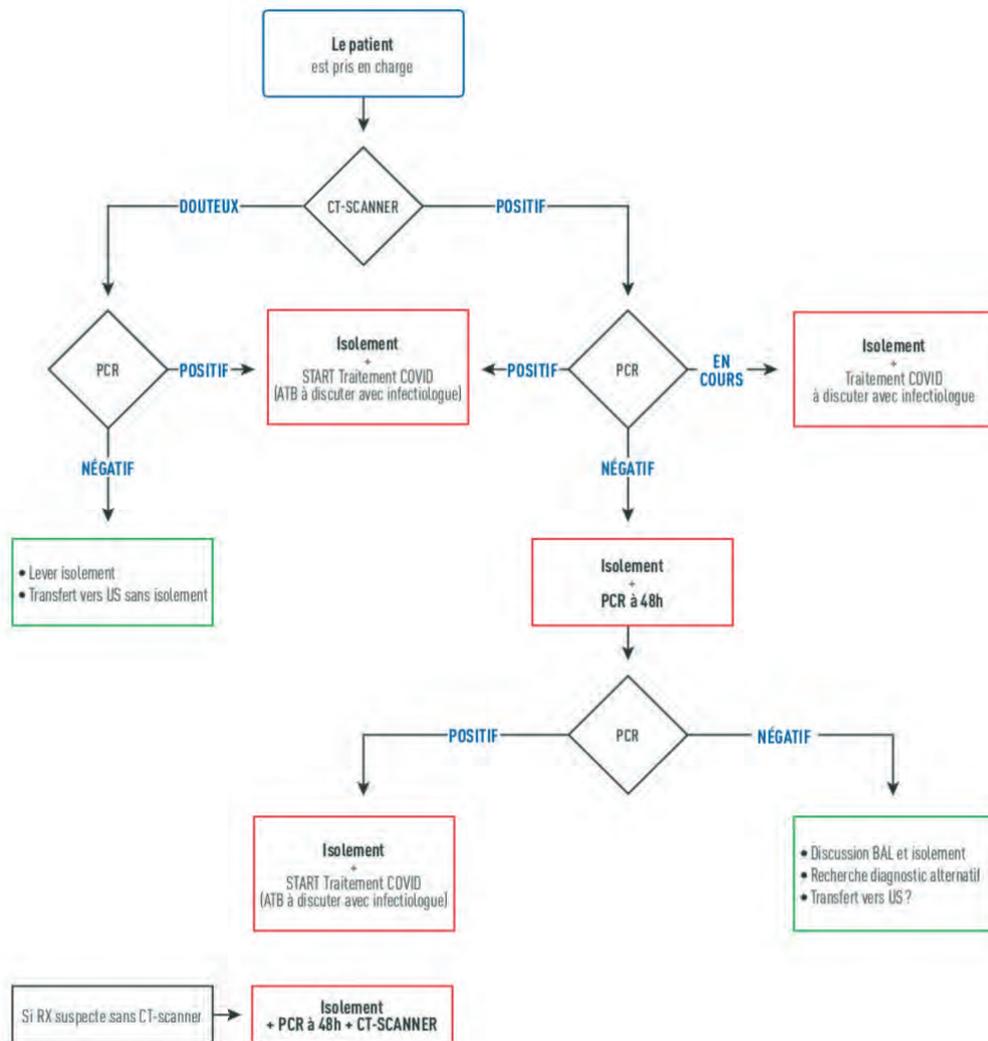
Le scanner thoracique s'est imposé rapidement parmi les outils diagnostiques de première ligne. En effet, les anomalies observées dans les cas confirmés (44) ont permis d'établir des critères diagnostiques classant les patients en différentes catégories : de peu probable à suspect en passant par possible, avec

une sensibilité allant jusque 98%. (43,45) ainsi qu'en fonction de l'étendue des lésions qui prédominent à titre de verre dépoli dans les zones basales et postérieures. Grâce à une filière dédiée, les Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) ont donc rapidement intégré le scanner dans l'algorithme de prise en charge initiale au moment du pic épidémique (Figure 2). Celui-ci supplante dans certains cas très suspects la PCR, conformément à la définition de cas émise par l'institut de santé publique Belge (Sciensano) dans ses recommandations. La performance du scanner dépend cependant de la probabilité pré-test: l'image n'est pas facilement distinguable de certaines autres pneumonies virales ou atypiques.

## SÉROLOGIES

Pour compléter l'arsenal d'outils diagnostiques, il y a lieu d'évoquer la sérologie. Comme pour la PCR, il faut tenir compte de la fenêtre temporelle puisque les anticorps IgM (et les IgA) commencent à apparaître à partir du 5<sup>e</sup> jour, et les IgG du 10<sup>e</sup> jour (46,47). Pour des patients dont les symptômes sont anciens (> une semaine), à un moment où justement la charge virale diminue et fait chuter la sensibilité de la PCR,

FIGURE 2. Algorithme de prise en charge des patients suspects de COVID-19 au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc



en combinaison avec le scanner, la recherche de ces anticorps trouve toute sa place pour aider le clinicien dans le diagnostic du COVID-19. Elle trouve surtout sa place pour déterminer la séroprévalence de la maladie au sein des populations (enquêtes épidémiologiques).

### BIOLOGIES (ANOMALIES ÉVOCATRICES)

Il existe également plusieurs indices biologiques utilisés en première ligne permettant, si ce n'est de confirmer le diagnostic, à tout le moins d'ajouter des arguments en faveur d'une suspicion d'infection à COVID-19. En plus d'un syndrome inflammatoire (CRP > 5 mg/dl) la lymphopénie, et l'éosinopénie en valeur absolue sont deux anomalies de l'hémogramme très régulièrement retrouvées. Le rapport neutrophile sur lymphocyte (NLR) semble se démarquer comme un facteur pronostic. Une majoration des LDH, isolée ou avec cytolysé hépatique fait partie, si ce n'est des critères diagnostics, certainement des critères de sévérité (48). Il en va de même des anomalies suggestives d'hémophagocytose (élévation persistante de la CRP ainsi que de la ferritine et des triglycérides, diminution du fibrinogène) par les macrophages suractivés.

### TRAITEMENT

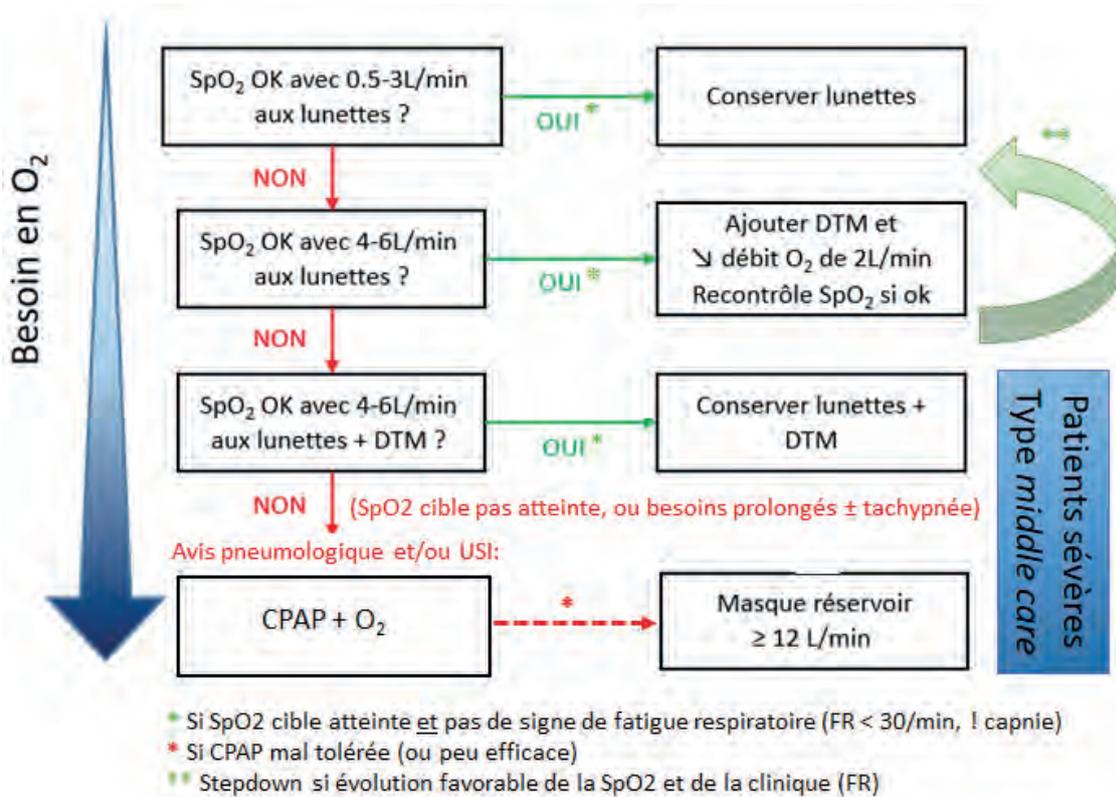
À l'heure actuelle, il est important de rappeler qu'aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection n'est disponible. La prise en charge d'un patient avec une pneumonie à COVID-19 est avant tout supportive : traitement symptomatique de la

fièvre, hydratation, etc. Les formes mineures peuvent être prises en charge à domicile. En cas d'hypoxémie par contre une oxygénothérapie sera nécessaire ; c'est le motif principal d'hospitalisation.

### L'OXYGÉNOTHÉRAPIE

Le traitement de support respiratoire du patient avec une pneumonie à COVID-19 a fait l'objet d'une stratégie thérapeutique propre aux CUSL. Plusieurs interfaces d'administration sont disponibles et adaptées régulièrement aux besoins en oxygène du patient (Figure 3). Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3l/min. Ensuite le masque facial avec *Double Trunk Mask* (DTM) équipé de deux tuyaux latéraux qui se positionne en sus des lunettes à oxygène, permet une augmentation de la FiO<sub>2</sub> pour le même débit d'oxygène. Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/min). Le recours à une ventilation non-invasive est aussi possible afin d'augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) soit via valve de Boussignac soit par machine à turbine classique est utilisée chez patients très hypoxémiques, tachypnéiques ou éventuellement en cas de toux incoercible (observations cliniques). En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place en unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché (OptiFlow, ventilation invasive).

FIGURE 3. Stratégie de prise en charge respiratoire aux cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL)



## LA CHLOROQUINE-L'HYDROXYCHLOROQUINE

Ces deux molécules utilisées respectivement dans le traitement du paludisme et des maladies inflammatoires ont montré leur activité *in vitro* sur le virus, en bloquant son entrée dans la cellule et son endocytose par différents mécanismes (49,50). C'est de Chine que sont parvenues les premières informations d'efficacité clinique potentielle de la chloroquine avec amélioration radiographique, amélioration de la clairance virale et diminution de la progression de la maladie sur base de données préliminaires de 100 patients (51). Par la suite, plusieurs études successives du groupe du Pr. Raoult (52,53) sont venues étayer la thèse d'un effet sur la clearance virale et d'une efficacité clinique. Toutefois, ces résultats n'ont pas pu être reproduits à grande échelle et ces études ont été fortement critiquées pour leur méthodologie. Très récemment, une étude observationnelle de 1376 patients, n'a pas mis en évidence ni une efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ) ni un effet plus délétère sur un outcome composite (intubation ou décès toute cause) (54). Il convient de rappeler que ces médicaments ont un risque faible de toxicité cardiaque et sont contraindiqués en cas d'allongement de l'espace QTc. Dans les unités COVID, nous avons décidé de suivre les recommandations belges émises le 13 mars recommandant l'usage de HCQ chez les patients COVID-19 hospitaliser (sauf contre-indication) (55).

## L'AZITHROMYCINE

L'azithromycine (AZM) est un antibiotique connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. C'est à nouveau l'équipe marseillaise de Didier Raoult qui est à l'origine de données sur une petite série sans bras comparateur suggérant une efficacité clinique et virologique (diminution de la charge virale) grâce à l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine (53). Par ailleurs, il s'agit d'une molécule qui allonge également l'espace QT chez des patients à risque (âge, antécédents cardiaques,...). Nous avons décidé, aux CUSL, de réserver ce traitement à certains types de patients : sévérité clinique, radiologique ou biologique, et absence de comorbidités cardiaques ; un contrôle ECG étant réalisé après 24 heures de bithérapie, pour s'assurer de l'absence d'allongement du QTc au delà de 500 msec. Une étude est actuellement en cours en Belgique (EudraCT Nbr: 2020-001614-38) à laquelle nous participons.

## LE REMDESIVIR

Le remdesevir est un nouvel analogue nucléosidique ayant une activité *in vitro* contre le SARS-CoV-2 (49). Il a, au départ, été utilisé pour traiter le virus Ebola mais sans succès. Ce traitement a été approuvé par la FDA début mai 2020 aux Etats Unis pour des cas de pneumonie à COVID-19 sévères. Hors étude clinique, il n'est pas disponible en Belgique et les données sur

son efficacité restent contradictoires et parcellaires, à ce jour.

Des premières données lors d'un usage compassionnel chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19, ont montré à une amélioration clinique chez 36 des 53 patients (68%) (56).

Selon les résultats préliminaires de l'analyse intermédiaire d'un essai international randomisé contrôlé sur 1063 malades (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*, or ACTT), publiés récemment par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* aux Etats-Unis (non peer-review), le remdesivir en comparaison au placebo aurait un effet favorable sur le temps de récupération (sortie de l'hôpital ou fin de l'oxygénorequérance) avec une médiane significative de 4 jours en moins (57). À noter également une tendance, mais non significative à ce stade, à une baisse de la mortalité de 3%.

Par contre, dans un essai randomisé en double aveugle en Chine portant sur 237 patients atteints de COVID-19 sévère, le délai d'amélioration clinique n'était pas statistiquement différent avec le remdesivir par rapport au placebo (58). La mortalité à 28 jours et le temps de clairance virale étaient similaires également dans les deux groupes. Par ailleurs, le remdesivir a été arrêté précocement en raison d'événements indésirables (notamment des symptômes gastro-intestinaux, des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine et une aggravation de l'état cardiopulmonaire) dans 12% des cas (contre 5% dans le groupe placebo). Plusieurs limites à cette étude : celle-ci a été arrêtée précocement par manque de recrutement, des thérapies concomitantes (lopinavir-ritonavir, interféron alpha-2b et / ou corticostéroïdes) ont été utilisées chez de nombreux patients de l'étude, et les groupes n'étaient pas correctement matchés avec plus de comorbidités dans le groupe remdesivir (hypertension, diabète sucré et maladie coronarienne).

## LE LOPINAVIR-RITONAVIR

Cet inhibiteur de protéase possède une activité *in vitro* contre le Sars-CoV (59). Il n'a malheureusement pas fait la preuve de son efficacité contre le COVID-19, puisque dans une étude randomisée sur 199 patients, comparé au traitement standard, le temps de résolution clinique, ni la clearance virale ni la mortalité n'ont été diminuées (60).

Il faut signaler que des vastes études internationales (Discovery, Recovery, Solidarity) sont en cours dans lesquelles ces différentes molécules (Remdesevir, lopinavir/ritonavir, Hydroxychloroquine) sont évaluées.

## LES ANTI-INTERLEUKINE

Étant donné que le COVID-19 provoque une tempête cytokinique (élévations de cytokines inflammatoires comme l'IL6, des marqueurs inflammatoires comme la ferritine, la CRP ou les D-Dimères), l'idée de bloquer la cascade inflammatoire est évidemment une piste très intéressante chez les patients présentant ces signes de tempête.

Le tocilizumab est un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton, ou la maladie de Still. Dans une petite étude observationnelle (21 patients) en Chine, l'administration d'une dose unique intraveineuse de tocilizumab s'est traduite par une amélioration clinique chez 91% des patients (61). Une étude réalisée par l'assistance publique des hôpitaux parisiens semble prometteuse et les résultats sont attendus sous peu. Le sarilumab et le siltuximab sont d'autres anti-IL-6 en cours d'évaluation dans plusieurs études internationales. Ces trois anti-IL-6 ne sont pas disponibles en Belgique hors étude (COVID-aid).

## CORTICOSTÉROÏDES

Une méta-analyse incluant 11 études (5 249 sujets) sur l'impact de la corticothérapie sur les résultats des personnes infectées par le SRAS-CoV-2, le SRAS-CoV ou le MERS-CoV vient récemment d'être publiée (62). Parmi ces études, deux portaient principalement sur de l'association des corticostéroïdes et la clairance virale et 10 ont exploré l'impact des corticostéroïdes sur la mortalité, la durée d'hospitalisation, l'utilisation de la ventilation mécanique et un critère d'évaluation composite. L'utilisation de corticostéroïdes a été associée à une clairance retardée du virus avec une différence moyenne de 3,78 jours, une durée d'hospitalisation prolongée et une augmentation de l'utilisation de la ventilation mécanique.

Il n'y a pas eu de réduction significative des décès avec un rapport de risque relatif (RR) = 1,07 (IC 90% = 0,81; 1,42; I2 = 80%). Cette analyse conclut donc que l'utilisation de corticostéroïdes chez les sujets infectés par le SRAS-CoV-2, le SRAS-CoV et le MERS-CoV n'est pas bénéfique, mais s'agissant (excepté pour une étude dans le SRAS-CoV) d'études observationnelles il est difficile d'exclure que la prescription de corticoïdes par les médecins ne soit en fait qu'une conséquence de la sévérité de la maladie.

Wang *et al.*, quant à eux, ont démontré que chez les patients atteints de pneumonie sévère au COVID-19, de faibles doses de corticostéroïdes administrées précocement et brièvement (1-2mg/kg/j durant 5-7 jours) étaient associées à une amélioration plus rapide des symptômes cliniques et à une amélioration scanographique des images pulmonaires (63). Cependant, il s'agissait

d'une recherche observationnelle rétrospective monocentrique avec un petit nombre de patients (n=46 dont 26 traités par corticoïdes). Aux CUSL, en plus du traitement standard par hydroxychloroquine, des corticostéroïdes (méthylprednisolone 0,5 mg / kg pendant 3 à 5 jours) étaient parfois ajoutés après évaluation clinique chez les patients pour lesquels il y avait une contre-indication à l'azythromycine ou chez les patients présentant une aggravation des symptômes respiratoires et un besoin accru d'oxygène malgré le traitement initial par hydroxychloroquine.

Il faut aussi mentionner que les corticoïdes inhalés, largement utilisés pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies pulmonaires obstructives, pourraient avoir un impact bénéfique en réduisant l'expression de l'ACE2 dans les cellules bronchiques probablement en limitant la production des interférons (64).

## LE PLASMA DE CONVALESCENT

L'utilisation de plasma de patient convalescent dans le COVID-19 a été décrite dans quelques séries de cas. Une étude décrit cinq malades avec un COVID-19 sévère, sous ventilation mécanique, avec charge virale élevée, chez qui l'administration de plasma convalescent a permis de diminuer la charge virale nasopharyngée, le score de sévérité, et amélioré l'oxygénation 12 jours après la perfusion (65). Dans une autre série de six malades, qui ont reçu le plasma plus tardivement, cinq sont décédés malgré une clairance virale dans les trois jours de traitement (66). En Belgique, des études cliniques devraient également voir le jour pour ce type de traitement (Dawn plasma).

## AUTRES MÉDICATIONS

### ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

La problématique de l'usage des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été médiatisée par le ministre français de la santé qui a affirmé sur Twitter que l'utilisation des AINS était responsable de l'aggravation du COVID-19. Cependant, aucune preuve scientifique n'indique que la consommation d'AINS place les patients qui ont une infection légère ou asymptomatique à risque de développer un syndrome respiratoire aigu sévère. Les personnes qui prennent des AINS pour d'autres raisons ne devraient pas cesser de le faire de peur d'augmenter leur risque de complications lié au COVID-19 (62).

Nous ne savons pas avec certitude si les AINS peuvent entraîner une aggravation des symptômes COVID-19, et les prostaglandines (PG), telles que la PGE2, la PGD2 et la prostacycline (PGI2) peuvent à la fois favoriser et limiter l'inflammation. Dans le

même ordre d'idée, les patients atteints d'infections à SARS-CoV-2 cliniquement compliquées devraient-ils recevoir des AINS comme traitement ? Non. Il n'y a aucune preuve de bénéfice. Si un tel patient devait également avoir une mauvaise fonction rénale, le maintien du débit sanguin rénal devient extrêmement dépendant des PG vasodilatateurs, tels que la PGE2 et la PGI2. Une telle situation pourrait également prédisposer le patient aux complications gastro-intestinales et cardiovasculaires des AINS (67,68).

## SUIVI AMBULATOIRE

En principe, tous les patients non gériatriques COVID-19 seront revus en consultation 6 semaines après leur sortie de l'hôpital. Un suivi est prévu en fonction de l'évolution clinique. En cas d'hospitalisation de longue durée pour COVID-19 (post-USI), les patients pourront bénéficier d'un programme de rééducation adapté. Quels examens doivent être effectués ou sont nécessaires pour un suivi standard? Certainement une spirométrie avec mesure de la capacité de diffusion et des volumes pulmonaires, force de serrage à la main (par manomètre), test de marche de 6 minutes, et un CT-scan thoracique. Les anomalies biologiques sanguines et urinaires constatées durant l'hospitalisation seront contrôlées également lors de la consultation. Un suivi diététique et/ou psychologique doit être envisagé au cas par cas.

## RÉFÉRENCES

1. <https://promedmail.org/promed-post/?id=20191230.6864153>.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
4. Pan A, Liu L, Wang C, *et al.* Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
5. Inglesby TV. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. May 1. doi: 10.1001/jama.2020.7878.
6. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020. Mar 26. doi: 10.1001/jama.2020.4756.
7. WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29 March 2020.
8. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
9. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/pdf/3000168.pdf>. 07 may 2020.
10. Ren SY, Wang WB, Hao YG, *et al.* Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1391-1399.
11. He X, Lau EHY, Wu P, *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Med*. 2020;26(5):672-675.
12. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
13. Centers for Disease C. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. 03 MAY 2020.
14. [https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19\\_procedure\\_hospitals\\_FR.pdf](https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19_procedure_hospitals_FR.pdf) version du 8 mai 2020. 08 MAY 2020.
15. [https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19\\_procedure\\_GP\\_FR.pdf](https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19_procedure_GP_FR.pdf). 08 MAY 2020.
16. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
18. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. Mar 12;1-8. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
19. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
20. <https://www.cebm.net/COVID-19/COVID-19-what-proportion-are-asymptomatic/>. 6 April 2020.
21. Day M. COVID-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ*. 2020;368:m1165.

22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
23. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States FM, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382–386. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2external>.
24. COVID-19? Pac-pAiaaprfff. *BMJ* 2020;368:m810.
25. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020. Apr 23;e201624. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
26. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, *et al*. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2020 Mar 30;S1473-3099(20)30243-7.
27. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-1095.
28. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children ? *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1082-1083.
29. Kam KQ, Yung CF, Cui L, *et al*. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2020. Feb 28;ciaa201. doi: 10.1093/cid/ciaa201.
30. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
31. Li Q, Guan X, Wu P, *et al*. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. Mar 26;382(13):1199-1207.
32. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al*. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
33. [https://www.medscape.com/viewarticle/928803?src=wntp10n\\_200508\\_mscpedit&uac=260657CR&mpID=2373560&faf=1](https://www.medscape.com/viewarticle/928803?src=wntp10n_200508_mscpedit&uac=260657CR&mpID=2373560&faf=1).
34. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, *et al*. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol*. 2020. Apr 3;S0016-5085(20)30448-0.
35. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, *et al*. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020. Apr 22;e206771. doi: 10.1001/jama.2020.6771.
36. Chow EJ, Schwartz NG, Tobolowsky FA, *et al*. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. *JAMA*. 2020. pr 17;e206637. doi: 10.1001/jama.2020.6637.
37. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 — United States FA, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:477–481. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6external>.
38. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
39. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. Feb 7;323(11):1061-1069.
40. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, *et al*. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. Apr 10;S0049-3848(20)30120-1.
41. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, *et al*. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. May 6. doi: 10.7326/M20-2003.
42. Ai T, Yang Z, Hou H, *et al*. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020:200642.
43. Long C, Xu H, Shen Q, *et al*. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126:108961.
44. Shi H, Han X, Jiang N, *et al*. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434.
45. Fang Y, Zhang H, Xie J, *et al*. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020:200432.
46. Xiang F, Wang X, He X, *et al*. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Apr 19;ciaa461.
47. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. May 6. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
48. Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
49. Wang M, Cao R, Zhang L, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269-271.
50. 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*. 2020. Mar 9;ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.

51. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020;14(1):72-73.
52. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents*. 2020:105949.
53. Gautret P, Lagier JC, 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*. 2020:101663.
54. Geleris J, Sun Y, Platt J, *et al*. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
55. [https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf). March 2020.
56. Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al*. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. Apr 10;NEJMoa2007016.
57. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-COVID-19> accessed on April 29, 2020.
58. Wang Y, Zhang D, Du G, *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; doi: org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
59. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(3):147-155.
60. Cao B, Wang Y, Wen D, *et al*. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. May 7;382(19):1787-1799.
61. Xu X, Han M, Li T, *et al*. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020. Apr 29;202005615.
62. Li H, Chen C, Hu F, *et al*. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020. May 5;1-9. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3.
63. Wang Y, Jiang W, He Q, *et al*. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2006.20032342.
64. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids (ICS): Another Beneficial Effect of ICS? [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;10.1164/rccm.202005-1651ED. doi:10.1164/rccm.202005-1651ED
65. Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al*. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589.
66. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, *et al*. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis*. 2020. Apr 29;jiaa228. doi: 10.1093/infdis/jiaa228.
67. FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science*. 2020;367(6485):1434.
68. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.

## AFFILIATIONS

- 1) Service de Médecine interne et maladies infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
- 2) Institut de recherche expérimentale et clinique, IREC, UCLouvain, B-1200 Bruxelles
- 3) Service de médecine Physique et réadaptation, division de kinésithérapie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
- 4) Service de Microbiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
- 5) Service de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-CYR YOMBI.

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Médecine interne et maladie infectieuses

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

jean.yombi@uclouvain.be

# COVID-19 : synthèse de la situation actuelle en néonatalogie

Julien Toulmonde<sup>1</sup>, Olivier Danhaive<sup>1,2</sup>, Nancy Laval<sup>1</sup>, Fiammetta Piersigilli<sup>1,3</sup>

## COVID-19 in neonatology: a synthesis of the current situation

The beginning of 2020 was marked by the spread of SARS-CoV-2 virus, a new virus from the beta-coronavirus family, from Hubei, China. This virus is responsible for a global pandemic of pneumonia with acute respiratory distress syndrome. Although the infection appears to be less acute in the pediatric population, neonates tend to be more frequently affected. Several cases of neonatal SARS-CoV-2 infections have been reported to date, including one in an extremely premature neonate. Nevertheless, the clinical picture seems to be less critical and neonatal mortality associated with COVID-19 has not been reported to date. The transmission mode from mother to infant has not been clearly demonstrated so far. Breastfeeding is allowed in most countries. The aim of this article is to summarize the epidemiological context and current knowledge on COVID-19 in infants and neonates.

### KEY WORDS

SARS-CoV-2, pediatrics, COVID-19, neonatal, vertical transmission, breastfeeding

Le début de cette année 2020 a été marqué par la propagation du SARS-CoV-2, un nouveau virus de la famille des bêta-coronavirus, au départ de la province de Hubei en Chine. Ce virus est responsable d'une pandémie mondiale de pneumonie et de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Bien que l'infection (appelée COVID-19) semble être moins sévère dans la population pédiatrique, les nouveau-nés ont tendance à être plus fréquemment touchés que les autres enfants. Plusieurs cas d'infections néonatales au SARS-CoV-2 ont été rapportés à ce jour, dont un chez un prématuré extrême. Néanmoins, le tableau clinique paraît moins sévère et la mortalité néonatale liée au COVID 19 n'a pas été rapportée à ce jour. Le mode de transmission par lequel une mère infecte son bébé n'est pas encore clairement identifié, la transmission verticale n'a pas été démontrée jusqu'à présent. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué dans la plupart des pays. Le but de cet article est de faire le point sur la situation actuelle en pédiatrie, et particulièrement en néonatalogie.

## SARS-CoV-2 ET COVID-19

Depuis la fin de 2019, un certain nombre de pneumonies d'origine indéterminées ont été diagnostiquées dans la région de Wuhan (province de Hubei, en Chine). L'étiologie de ces pneumonies a été attribuée à un nouveau virus de la famille des bêta-coronavirus, le SARS-CoV-2. Ce virus s'est rapidement propagé à travers le monde, faisant du COVID-19 une pandémie et un problème de santé publique international. À compter de fin Avril 2020, le nombre de cas confirmés de COVID-19 à travers le monde est supérieur à 3.000.000. La mortalité globale secondaire à l'infection au SARS-CoV-2 est estimée à 6.8%. La Belgique n'échappe pas à cette vague de décès. On y compte d'ailleurs 655 décès par million d'habitant, ce qui représente le taux de mortalité relatif le plus élevé mondialement (1). Toutes les tranches de la population sont atteintes bien que les patients plus âgés et atteints d'autres comorbidités soient plus à risque de développer une symptomatologie critique voire même fatale (2).

Qu'en est-il de la situation en pédiatrie et plus particulièrement en néonatalogie ?

## COVID-19 EN PÉDIATRIE

D'un point de vue épidémiologique, les données issues de la littérature semblent montrer un taux plus faible d'infection chez les enfants (définis dans ce propos comme âgés de moins de 18 ans) que dans le reste de la population (3,4,5). Selon Bialek *et al*, les cas pédiatriques représentent 1,7% de la population touchée par le SARS-CoV-2. De plus, la proportion de patients pédiatriques COVID-19 nécessitant une hospitalisation ou un séjour aux soins intensifs semblent moindre que chez les adultes (3). Ces données corroborent les résultats obtenus dans la province de Hubei, en Chine, berceau de la pandémie (4,5). Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette tendance. Le SARS-CoV-2 utiliserait un récepteur à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-2) pour entrer de la cellule et s'y répliquer (6). Une moindre distribution de ce récepteur à la surface cellulaire pourrait expliquer pourquoi la population pédiatrique est moins souvent atteinte. Une meilleure réponse immunologique liée à la stimulation fréquente du système immunitaire pédiatrique (vaccination, infections virales fréquentes) a aussi été évoquée comme explication (7).

D'un point de vue clinique, les principaux symptômes (fièvre, toux et dyspnée) sont moins souvent retrouvés chez les enfants. Selon les données américaines, 93% des adultes atteints présentent au moins un des trois principaux symptômes comparé à 73% dans la population pédiatrique. D'autres plaintes sont décrites, comme des céphalées, des myalgies, des infections des voies respiratoires supérieures (odynophagie, rhinorrhée) et plus rarement des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) (3). La sévérité du tableau est très variable, allant d'un portage asymptomatique à un syndrome de détresse respiratoire aigüe. Un syndrome de Kawasaki associé au COVID-19 semble actuellement émerger comme présentation non-exceptionnelle et potentiellement sévère (8). Dans les deux séries reprenant le plus large échantillonnage de population pédiatrique à ce jour, les nourrissons de moins d'un an et les patients présentant des comorbidités préexistantes semblent être les catégories de patients pédiatriques les plus sévèrement touchées (4, 5). Ces données restent actuellement des estimations. Il semble prudent de les analyser avec critique en raison du manque d'étude prospective et systématique sur large échantillonnage de population.

## COVID-19 EN NÉONATOLOGIE

Chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 3 mois de vie avec COVID-19 diagnostiqué via frottis nasopharyngé, le symptôme principal motivant une consultation et un test diagnostique reste la fièvre. Il est

retrouvé quasi systématiquement dans les cas décrits dans la littérature et se manifeste généralement dans les cinq à quinze jours suivant la naissance (9-11). Contrairement à l'adulte et à l'enfant plus âgé, la symptomatologie respiratoire est inconstante. À l'inverse, les nouveau-nés présentent plus volontiers une symptomatologie neurologique (hypotonie, somnolence, gémissements) ou digestive. L'évolution clinique est favorable chez l'ensemble de ceux-ci. Ils n'ont pas requis de soins intensifs (ventilation assistée, circulation extracorporelle, support inotrope) et aucun décès lié au COVID-19 n'est à ce jour prouvé dans la littérature (9). Il est difficile de décrire précisément la symptomatologie présentée par les nouveau-nés car les études ne les distinguent pas systématiquement des autres nourrissons de moins d'un an.

## UN CAS DE PRÉMATURÉ EXTRÊME INFECTÉ PAR LE SARS-CoV-2

Le seul cas de nouveau-né prématuré extrême (naissance en dessous de 28 semaines d'âge gestationnel) infecté par le SARS-CoV-2 rapporté à l'heure actuelle est un cas belge (12). Il s'agit d'une petite fille de 960g, née à 26 semaines et 3 jours dont l'analyse par PCR sur frottis nasopharyngé a été réalisée au 7<sup>ème</sup> jour de vie en raison d'un COVID-19 diagnostiqué chez la maman dans le décours de son accouchement. Le tableau clinique présenté par le nouveau-né prématuré était tout à fait aspécifique : détresse respiratoire avec support ventilatoire dans le contexte d'une maladie des membranes hyalines préexistante et syndrome brady-apnéique du prématuré. Notons cependant l'absence de fièvre dans ce cas-ci. L'évolution a été spontanément favorable, sans atteinte sévère. L'infection paraît être secondaire ou nosocomiale (transmission horizontale) en raison du temps écoulé entre la naissance et la mise en évidence de l'infection au SARS-CoV-2. Cependant, aucun prélèvement maternel ne permet d'exclure formellement une transmission materno-foetale.

## TRANSMISSION VERTICALE OU HORIZONTALE ?

À l'heure actuelle, très peu d'arguments en faveur d'une transmission materno-foetale (dite verticale) ont été retrouvés dans la littérature. Zaigham *et al* ont publié une revue systématique de la littérature reprenant 108 grossesses de mères infectées par le SARS-CoV-2 à travers plusieurs pays (13). La grande majorité des PCR sur les sécrétions nasopharyngées des nouveau-nés se sont révélées être négatives ainsi que celles réalisées dans les différents tissus analysés. Selon les études, le placenta, le liquide amniotique, le sang de cordon, les sécrétions vaginales et le lait maternel ont été testés. Il semble donc qu'une infection d'origine post-natale et donc

horizontale soit privilégiée. Trois éléments nuancent cependant le propos :

- Wang *et al* rapportent le cas d'un nourrisson né à 40 semaines d'âge gestationnel par césarienne chez qui un frottis nasopharyngé réalisé à 36 heures de vie est positif pour le SARS-CoV-2 (14). Le nourrisson a été isolé dès la naissance, sans avoir de contact proche avec sa mère. Des précautions pour éviter toute transmission aéroportée via gouttelettes et par contact avaient été mises en place. Une transmission materno-fœtale semble plausible mais une infection horizontale ne peut être formellement exclue. À noter que l'analyse du placenta, du sang de cordon et du lait maternel se sont révélées a posteriori négative pour le SARS-CoV-2.
- Zeng *et al* retrouvent trois nourrissons dont les PCR nasopharyngées sont positives au jour 2 et 4 de vie puis négative à partir du 6 ou 7ème jour de vie. Là aussi, des précautions strictes avaient été mises en place pour éviter toute transmission horizontale (15).
- Des anticorps de type IgM dirigés contre le SARS-CoV-2 ont été mis en évidence au premier jour de vie chez trois nouveau-nés isolés dès la naissance de leur mère atteinte du COVID-19 (16-17). Les IgM ne passant pas la barrière placentaire, cela suppose un contact intra-utérin entre le fœtus et le SARS-CoV-2, et donc une transmission verticale. À noter cependant que les PCR réalisées sur le sang et sur les sécrétions nasopharyngées sont négatives.

En conclusion, les données actuelles sont plutôt ambivalentes et ne permettent pas de trancher catégoriquement sur le mode de transmission. Beaucoup d'arguments penchent en faveur d'une transmission horizontale bien que celle-ci ne puisse être établie avec certitude. Une réponse fiable pourrait être apportée par une analyse systématique des IgM et IgG (ainsi que l'évolution de leur avidité) des mères infectées au SARS-CoV-2 et de leurs nourrissons, parallèlement aux PCR nasopharyngées classiquement utilisées pour le diagnostic de COVID-19. Une étude prospective de ce type vient d'être lancée aux cliniques universitaires Saint-Luc afin de tenter d'éclaircir le mode de transmission du SARS-CoV-2 néonatal.

Il est important de signaler que les grossesses actuellement étudiées sont incluses au cours du troisième trimestre de gestation. Nous n'avons pas encore assez de recul temporel pour évaluer l'impact sur le fœtus d'une infection au SARS-CoV-2 au cours des deux premiers trimestres de grossesse.

## PRONOSTIC

Selon la revue systématique de Zaigham *et al*, le pronostic des nourrissons de maman COVID-19 est globalement bon. Un seul décès a été publié par Zhu

*et al*. Il s'agissait d'un petit garçon né par césarienne à 34 semaines et 5 jours d'âge gestationnel, décédé à 9 jours de vie d'une insuffisance cardio-circulatoire réfractaire avec coagulation intravasculaire disséminée et défaillance multi-systémique (18). Cependant, aucun lien explicite avec une infection néonatale au SARS-CoV-2 n'a pu être mis en exergue. Il reste difficile d'attribuer avec certitude l'origine virale d'une symptomatologie néonatale pouvant être expliquée par d'autres facteurs comme la prématurité et ses complications, un retard de croissance intra-utérin, une infection bactérienne ou une asphyxie néonatale.

## QU'EN EST-IL DE L'ALLAITEMENT MATERNEL ?

L'hypothèse d'une transmission horizontale plutôt que verticale pose la question des contacts "autorisés" et "à risque" entre une mère infectée par le SARS-CoV-2 et son nouveau-né, présumé sain en l'absence de transmission verticale prouvée. Des éléments cruciaux ne doivent cependant pas être négligés tels que l'importance des premiers jours de vie dans l'établissement de la dyade mère-enfant ainsi que les bénéfices de l'allaitement maternel pour les nouveau-nés. Contrairement à ce que l'on pourrait penser intuitivement, l'allaitement maternel ne semble pas être contre-indiqué. En effet, aucune trace de SARS-CoV-2 n'a été mise en évidence dans le lait maternel dans plusieurs études (17-22). Il est donc peu probable que le lait maternel soit un vecteur de l'infection. Par contre, la promiscuité entre une mère et son nourrisson durant l'allaitement peut permettre une transmission aéroportée ou par contact. De ce fait, la plupart des recommandations actuelles, en particulier celle de l'Organisation Mondiale de la Santé, plaident en faveur du maintien de l'allaitement maternel pour les mères le désirant, mais avec mesures d'hygiène strictes (cfr annexe) (22-24).

## TRAITEMENT

Aucun vaccin ni protocole de traitement n'a à ce jour fait ses preuves pour être appliqué à grande échelle. De plus, aucun nouveau-né rapporté dans la littérature n'a nécessité de traitement spécifique (9). Ceux-ci restent actuellement réservés aux protocoles d'études. Les seules armes dont nous disposons actuellement sont les traitements supportifs et les mesures préventives afin d'endiguer la propagation du virus. En raison d'une transmission materno-fœtale non avérée, tous les nouveau-nés infectés jusqu'à présent l'ont probablement été par voie horizontale. Les mesures d'hygiène (port du masque, désinfection des mains et des surfaces) sont donc plus que jamais d'actualité. Dans cette optique, de autorités politiques ont mis en place des mesures de confinement et de distanciation sociale. Il faudra plusieurs mois pour juger de leurs efficacités.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Émettre des recommandations pour la pratique clinique face à cette nouvelle épidémie virale n'est pas une chose aisée. Des facteurs socio-économiques, épidémiologiques, matériels et culturels propre à chaque centre rendent difficile toute standardisation. De plus, les données de la littérature sont soumises à de nombreux biais : faible taille des échantillons de population, absence d'étude prospective ou de revue systématique, tests diagnostiques non systématiques ou non standardisés, ... L'absence de guidelines "evidence-base" dans la phase précoce de la contagion a été remplacée par l'établissement de différents consensus d'experts locaux à travers le monde. En Belgique, il s'agit de la "Belgian Pediatric COVID-19 Task Force". Dans une optique d'uniformisation des prises en charge, Lavizzari *et al* ont comparés les différents protocoles de prise en charge à travers 22 pays répartis sur les différents continents (23). Le but était de mettre en évidence similarités et divergences à travers les différents avis d'experts. Des attitudes fortement différentes ont pu être mis en exergue, par exemple en Chine qui est l'un des seuls pays à contre-indiquer l'allaitement maternel. Le tableau 1 reprend les réponses les plus fréquentes aux questions posées, sans pour autant prétendre être la juste manière de procéder. En conclusion, les consensus d'experts et les guidelines actuellement

disponibles sont amenés à être progressivement améliorés avec l'accroissement des connaissances validées scientifiquement liées au SARS-CoV-2.

## CONCLUSION

Face au SARS-CoV-2, les enfants semblent être moins fréquemment et moins sévèrement touchés que le reste de la population. Chez les nouveau-nés, les symptômes peuvent différer de ceux retrouvés dans le reste de la population pédiatrique mais la fièvre reste le signe le plus fréquent de COVID-19. Bien que les nourrissons paraissent être une catégorie plus à risque, nous mentionnons le cas d'une prématurée extrême atteinte du COVID-19 présentant une évolution favorable. Cela renforce les observations actuelles qui mettent en évidence une symptomatologie plutôt légère à modérée sans mortalité dans cette tranche d'âge. Le mode de transmission néonatal n'est pas clairement défini, bien qu'une transmission verticale semble moins probable à l'heure actuelle qu'une transmission horizontale. En l'absence de traitement spécifique, les mesures d'hygiène et de distanciation sont les seules armes dont nous disposons actuellement dans le combat contre ce virus. La rapidité de propagation de l'épidémie de COVID 19 nous invite à réévaluer fréquemment avis d'experts et recommandations selon les publications les plus récentes.

**Tableau 1. Réponses les plus fréquentes aux questions posées d'après Lavizzari et al. (22)**

Question	Réponse la plus fréquente
Faut-il prendre des précautions particulières en salle de la naissance en cas de COVID-19 ?	De manière unanime : OUI <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolement de la salle de naissance (voie basse et césarienne). *</li> <li>• Equipement de protection pour le personnel de santé.</li> </ul>
Faut-il prendre des précautions particulières en salle de réanimation néonatale en cas de COVID-19 chez la maman ?	OUI <ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipement de protection pour le personnel de santé.</li> <li>• Transport en incubateur dédié aux nouveau-nés de mère COVID-19</li> </ul>
Faut-il séparer mère et nouveau-né ?	NON, si la mère est capable de s'occuper de son enfant.
Quelles précautions à la maternité ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chambre isolée ou cohortée. *</li> <li>• Limitation des visites aux parents avec port du masque et mesures d'hygiène</li> </ul>
Quelles précautions dans le NICU ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chambre isolée ou cohortée. *</li> <li>• Couveuse fermée</li> <li>• Equipement de protection pour le personnel de santé</li> <li>• Limitation des visites à un parent à la fois avec port du masque et mesures d'hygiène</li> <li>• Visite interdite en cas de symptômes d'infection.</li> <li>• Pression négative dans la pièce si possible</li> </ul>
Faut-il interdire l'allaitement maternel ?	NON, si le port du masque et l'hygiène des mains et de la poitrine sont respectés.
Faut-il tester les nouveau-nés asymptomatiques de mère infectée ou suspecte de COVID-19 ?	OUI, sur PCR nasopharyngée. **

\*Si possible, un circuit séparé (triage - salle d'accouchement/de césarienne - maternité) entre mères positives ou suspectes et mères négatives.

\*\*timing et nombre de dépistage très variable selon les pays.

## RÉFÉRENCES

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report–51. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-COVID-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-COVID-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
- Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N *et al*. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID 19) United States, February 12–March 16, 2020 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 ; 69(12) : 343-346. Doi : 10.15585/mmwr.mm6912e2.
- Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara L, Pilišvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children – United states, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 ; 69(14) : 422-426. Doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z *et al*. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020. March 16, 2020; Doi : 10.1542/peds.2020-0702.
- Whu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72.314 cases from the chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242. Doi : 10.1001/jama.2020.2648.
- Hoffman M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor2 ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. 2020; Doi:10.1101/2020.01.21.929042
- Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-19 for pediatricians. Pediatric Pulmonology. 2020; 55: E1-E4. doi:10.1002/ppul.24734.
- Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J *et al*. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr. 2020; doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S *et al*. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review. JAMA Pediatr, 2020; Doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
- Zhang Z, Yu X, Fu T, Liu Y, Jiang Y, Yang B *et al*. Novel coronavirus infection in newborn babies under 28 days in China. Eur Respir J. 2020; Doi: 10.1183/13993003.000697-2020.
- Nathan N, Prevost B, Corvol H. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet. 2020; Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30980-6
- Piersigilli F, Carkeek K, Hocq C, van Grambezen B, Hubinont C, Chatzis O, *et al*. A case of COVID 19 in a 26 weeks preterm. Lancet Child Adolesc Health. 2020; Doi: 10.1016/S2352-4642(20)30140-1
- Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;00:1-7. Doi: 10.1111/aogs.13867.
- Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J *et al*. A case report of neonatal COVID 19 infection in China. Clin Infect Dis. 2020; ciaa 225. Doi: 10.1093/cid/ciaa225.
- Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xia F, Shao J *et al*. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020;Doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
- Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W *et al*. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA. 2020; Doi:10.1001/jama.2020.4861.
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Yang J *et al*. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020; Doi:10.1001/jama.2020.4621.
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G *et al*. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9: 51-60. Doi : 19.21037/tp.2020.02.06.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. Lancet. 2020; 395:809-815. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y *et al*. Perinatal transmission of COVID 19 associated SARS-CoV-2: should we worry? Clin Infect Dis. 2020; ciaa226. Doi:10.1093/cid/ciaa226.
- Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, *et al*. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis. 2020; <https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>
- Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. Matern Child Nutr. 2020; doi : 10.1111/mcn.13010
- Lavizzari A, Klingenberg C, Profit J, Zupancic JAF, Davis AS, Masco F *et al*. International comparison of guidelines for managing neonates at the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic. Pediatric Research. 2020 (Accepted).
- Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 and breastfeeding. Position paper. Online, Accessed on Mei 05, 2020. URL : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/publications/2020/COVID-19-and-breastfeeding-position-paper-2020>.

## Annexe. Résumé des recommandations de prise en charge des nouveau-nés de mère COVID-19, selon la “Belgian Pediatric COVID-19 Task Force”

- Séparer le circuit hospitalier des patientes atteintes du COVID-19 des patientes saines est le point le plus important.
- Toute patiente enceinte et présentant une symptomatologie évocatrice du COVID-19 doit être testée. En cas de suspicion, le bébé ne peut quitter l’hôpital avant le résultat du test connu.
- En ce qui concerne la naissance
  - ◊ Salle de naissance dédiée aux patientes COVID-19.
  - ◊ Masque FFP2, gants, blouses et lunettes de protection pour tous les professionnels de la santé.
  - ◊ Port du masque chirurgical pour la mère.
- En ce qui concerne le séjour à la maternité
  - ◊ Service dédié aux patientes COVID-19 et leurs nouveau-nés.
  - ◊ Port du masque chirurgical pour la mère.
  - ◊ Désinfection des mains avant le contact avec son bébé.
  - ◊ Distance d’au moins 1m50 entre mère et nouveau-né en dehors des périodes de soin du nouveau-né.
  - ◊ Peau à peau et allaitement maternel autorisés avec port du masque chirurgical et désinfection des mains à l’alcool ainsi que de la poitrine au savon.
  - ◊ Le matériel à l’intérieur de la chambre (notamment tire-lait et lait exprimé) ne peut en sortir.
  - ◊ Pas de visite autorisée.
  - ◊ Le papa peut séjourner avec la mère et son nouveau-né mais ne peut quitter la chambre.
- En ce qui concerne la surveillance des nouveau-nés de mère COVID-19
  - ◊ En cas d’incapacité pour la maman de prendre soin de son nouveau-né, admission en service de pédiatrie (si asymptomatique) ou de néonatalogie (si symptomatique).
  - ◊ Surveillance standard de la température et des signes vitaux
  - ◊ Chez le nouveau-né, réalisation d’un frottis nasopharyngé seulement en cas de symptômes.
- En ce qui concerne les nouveau-nés de mère COVID-19 requérant une admission en NICU
  - ◊ Isolement/cohorte des patients COVID-19.
  - ◊ Masque FFP2, gants, blouses et lunettes de protection pour tous les professionnels de la santé en contact avec le nouveau-né
  - ◊ Soins intensifs selon le besoin du nouveau-né
  - ◊ Pas de visite autorisée de parents COVID-19.
- Follow-up standard par une sage-femme au domicile et un pédiatre.
- Informer les parents sur les signes/symptômes du COVID-19.

### AFFILIATIONS

1. Service de Néonatalogie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
2. Département de pédiatrie, Benioff Children’s Hospital, University of California San Francisco, CA 94158, USA
3. Neonatal Intensive Care Unit, Département de Néonatalogie, Bambino Gesù Children’s Hospital, Rome, Italie.

### CORRESPONDANCE

Dr. JULIEN TOULMONDE

Cliniques universitaires Saint Luc

Service de Néonatalogie

Avenue Hippocrate 10

1200 Bruxelles

julien.toulmonde@student.uclouvain.be

Tel : +32478997745.

# COVID-19, rein et maladies rénales

Johann Morelle, Arnaud Devresse, Nathalie Demoulin, Valentine Gillion, Eric Goffin, Nada Kanaan, Laura Labriola, Michel Jadoul

## COVID-19, kidney, and renal diseases

This short contribution first focuses on the growing evidence showing that the kidney is a target for the coronavirus, with signs of kidney disease being a marker of COVID-19 severity. It next discusses the reasons not to withdraw angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in high-risk groups, as well as the potential risk of virus transmission inside the hemodialysis unit or via peritoneal dialysis. Finally, the article summarizes the data available regarding COVID-19 in kidney transplant recipients and concludes with some considerations concerning the major challenges faced when it comes to ensuring high-quality medical care during this pandemic.

### KEY WORDS

SARS-CoV-2, coronavirus, acute kidney failure, chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplantation

Nous discutons successivement les données récentes qui montrent que le rein est une des cibles du coronavirus (l'atteinte rénale est un critère de gravité), puis les raisons de poursuivre les IEC et/ou les sartans dans les groupes à risque, et le risque de transmission du coronavirus au sein de l'unité d'hémodialyse et par la dialyse péritonéale. Nous revoyons ensuite les données disponibles concernant l'infection COVID-19 chez les patients transplantés rénaux et terminons par une évocation des multiples défis rencontrés pour maintenir des soins de qualité en cette période de pandémie COVID-19.

**MOTS-CLÉS** ► SARS-CoV-2, coronavirus, insuffisance rénale aiguë, maladie rénale chronique, hémodialyse, transplantation rénale

## IMPLICATIONS DU COVID-19 EN NÉPHROLOGIE

Les implications de la pandémie causée par le virus SARS-CoV-2 (appelé ci-dessous coronavirus, par concision) qui cause la maladie appelée COVID-19, concernent tous les domaines de la néphrologie. Elles sont brièvement discutées dans cette contribution, signée par l'ensemble de l'équipe médicale permanente du service.

## LE REIN EST UNE DES CIBLES DU CORONAVIRUS

Dès les premiers mois de la pandémie, plusieurs études ont rapporté une atteinte rénale extrêmement fréquente chez les patients atteints de COVID-19. Cette atteinte peut se présenter sous forme d'une insuffisance rénale aiguë (5-35% des patients), d'une hématurie (30-40%) et/ou d'une protéinurie (40-65%) (Tableau 1).

**TABLEAU 1.**

Premier auteur	Pays	n	Insuffisance rénale aiguë	Hématurie	Protéinurie
Pei	Chine	333	5%	42%	66%
Cheng	Chine	701	5%	27%	44%
Hirsch	USA	5449	37%	-	-

Cette atteinte rénale est associée à la survenue de complications majeures, dont l'insuffisance respiratoire, le besoin de ventilation mécanique invasive et le décès, indépendamment des comorbidités et autres facteurs de risque (1-4).

Les mécanismes et le type d'atteinte rénale au cours de l'infection par le nouveau coronavirus restent à déterminer. L'analyse par PCR d'organes de patients décédés de la COVID-19 a révélé que les reins sont parmi les organes-cibles les plus fréquemment touchés par le virus, après les poumons (5). La fréquence élevée de l'atteinte rénale est expliquée par la présence du récepteur viral ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) et de ses co-récepteurs à la surface de cellules rénales. Le virus est ainsi susceptible d'affecter plusieurs compartiments du rein, dont les glomérules, l'endothélium et le tubule proximal (6-8).

Des données récentes, non encore publiées, suggèrent une dysfonction tubulaire proximale très fréquente chez les patients avec COVID-19, causant protéinurie de bas poids moléculaire (bêta-2-microglobulinurie), aminoacidurie, hypophosphatémie et hypouricémie dans un bon nombre de cas. Ces anomalies, exceptionnelles dans la population générale, sont spécifiques de la COVID-19 et sont associées à un pronostic défavorable. Il est donc hautement probable que l'atteinte rénale par le coronavirus puisse aider à un diagnostic précoce, et qu'elle soit un marqueur fiable de la sévérité de la COVID-19.

### **FAUT-IL POURSUIVRE LES IEC OU LES SARTANS CHEZ LES GROUPE À RISQUE ?**

Dès lors que le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules humaines par le récepteur ACE2, cette question s'est posée très rapidement. Nous y avons répondu que les bénéfices néphroprotecteurs et cardioprotecteurs de ces traitements étaient clairs alors que le risque d'effet délétère n'était pas démontré. Nous pensions qu'il y avait de bonnes raisons de ne pas les interrompre préventivement ou après diagnostic de COVID-19. Plusieurs sociétés scientifiques se sont rapidement prononcées dans le même sens. Depuis lors, en l'absence d'essais randomisés contrôlés, des études d'observation soutiennent le bien-fondé de cette attitude : l'infection COVID-19 n'évolue pas plus mal chez les patients chez qui les IEC et/ou les sartans sont poursuivis que chez ceux qui n'ont pas ce type de médicament (9).

### **RISQUE DE TRANSMISSION NOSOCOMIALE DU CORONAVIRUS EN HÉMODIALYSE ?**

Dès le début du mois de mars, les premiers rapports venant de la région de Wuhan (Chine) et des informations provenant de plusieurs pays européens (dont la Belgique), non encore publiées

dans un journal scientifique mais fiables, parlaient de la propagation épidémique du coronavirus dans des unités d'hémodialyse. Conscient que le nombre de patients infectés, quoi qu'en soit très réduit, était en croissance exponentielle, nous avons pris des mesures drastiques visant à réduire le risque de transmission du coronavirus à l'intérieur de l'unité d'hémodialyse. Nous avons dès ce moment fermement conseillé aux patients de venir seuls (et non pas dans un transport groupé) aux séances d'hémodialyse (qui ont lieu 3 x par semaine, rappelons-le). Dès l'entrée du couloir de l'unité d'hémodialyse, une infirmière chevronnée interroge tous les patients sur d'éventuels symptômes évocateurs de COVID-19 (toux, fièvre, mal de gorge, rhinite, diarrhée etc...). Si ce screening est suspect, un médecin est appelé, un frottis nasopharyngé est réalisé sous protection adéquate et le patient est dialysé en isolement en attendant le résultat. Cette stratégie nous a permis d'isoler rapidement 8 patients venus du domicile porteurs du coronavirus. Le port du masque par tous les patients a été rendu obligatoire dans l'unité d'hémodialyse (et bien sûr par tous les membres de l'équipe infirmière et médicale). Enfin, le laboratoire de microbiologie/virologie des Cliniques universitaires Saint-Luc a fort heureusement développé très rapidement une technique PCR fiable et rapide (résultat en maximum 24 à 36h) pour le coronavirus. Nous avons ainsi pu screener tous les hémodialysés dès début avril. Ceci nous a permis de détecter 2 patients COVID supplémentaires, quasi asymptomatiques. Dès qu'un patient positif était identifié, il était isolé dans une salle de dialyse « COVID ». La salle a changé au fil du temps en fonction du nombre de patients positifs (8 patients simultanément au maximum). Cette salle était désinfectée après chaque séance d'hémodialyse par une « coccinelle », exactement comme la salle prévue pour isoler l'éventuel porteur de bactérie multirésistante : la machine vaporise du peroxyde d'hydrogène, ce qui assure une désinfection antibactérienne et antivirale pleinement efficace, de sorte que la salle peut dès le lendemain être utilisée pour un groupe non infecté par le coronavirus. Nous sommes particulièrement heureux de constater qu'aucun patient ne semble avoir été contaminé à l'intérieur du centre d'hémodialyse, l'anamnèse et la localisation des patients positifs au sein de l'unité plaidant de manière concordante pour une source externe de l'infection à coronavirus.

### **RISQUE DE TRANSMISSION DU CORONAVIRUS PAR LA DIALYSE PÉRITONÉALE ?**

Une des craintes engendrées par le coronavirus chez les patients en dialyse péritonéale est le risque de contagiosité de l'effluent péritonéal lors de son élimination. Nous avons pu vérifier à de multiples reprises l'absence de virus, ou de résidu

viral, dans l'effluent de trois de nos patients en dialyse péritonéale infectés par le coronavirus alors que les PCR nasopharyngées étaient fortement positives (soumis pour publication). Ceci a permis de rassurer patients, famille et personnel hospitalier en recommandant simplement de bien désinfecter les toilettes après l'élimination de l'effluent péritonéal.

## COVID-19 ET TRANSPLANTATION RÉNALE

Les patients greffés rénaux sont particulièrement à risque de développer des complications infectieuses compte tenu de la prise quotidienne de médicaments immunosuppresseurs (10). Cependant, nous manquons encore de données à large échelle pour pouvoir affirmer que les greffés rénaux risquent davantage de développer une maladie COVID-19 sévère/mortelle que la population générale. Rappelons qu'un risque accru de complication grave n'avait pas été observé chez les transplantés rénaux lors des épidémies MERS et SARS-Cov-1 (11). Néanmoins, la mortalité intra-hospitalière des patients greffés rénaux atteints du COVID-19 rapportée par des équipes italiennes, britanniques, espagnoles et américaines (25%, 14%, 25% et 28%, respectivement) est interpellante (12-15). Mais, ces études se basent sur un nombre limité de cas avec un temps de suivi très court, ces chiffres doivent donc être interprétés avec prudence. Des études de cohortes plus larges sont nécessaires afin de mieux préciser l'évolution des patients greffés atteints par cette infection. Il est en effet possible que les premières études n'aient reconnu que les formes graves, alors que nous savons que les formes peu graves sont fréquentes dans la population générale.

La prise en charge optimale des patients greffés rénaux infectés par le coronavirus et suffisamment malades pour être hospitalisés reste à préciser. Actuellement, les sociétés internationales (SFT, ERA-EDTA, AST) recommandent de diminuer la charge immunosuppressive, d'autant plus intensément que l'état du patient est critique. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, nous interrompons l'anti-métabolite (mycophénolate mofetil ou azathioprine) et réduisons la dose quotidienne d'inhibiteurs de la calcineurine (CNI, tacrolimus ou cyclosporine) ou d'inhibiteurs de la voie mTOR (mTORi, sirolimus ou everolimus) chez tous les patients greffés hospitalisés. La dose de cortisone est inchangée, voire majorée pour quelques jours (après discussion au cas par cas avec nos collègues infectiologues). En cas de forme très sévère (nécessitant une ventilation mécanique), le CNI/mTORi est interrompu et la dose de cortisone est majorée.

L'épidémie COVID-19 a réduit de manière drastique le nombre de greffes rénales réalisées dans le monde, y compris dans notre centre, en raison de la crainte de transmettre un organe infecté par le COVID ou d'administrer une charge immunosuppressive importante à un nouveau greffé dans ce contexte de

risque infectieux (16). Les centres de transplantation vont devoir s'adapter à cette épidémie pour reprendre l'activité de greffe tout en assurant au maximum la sécurité des patients et du staff.

## LES NOMBREUX DÉFIS POUR MAINTENIR LA QUALITÉ DES SOINS EN PLEINE PANDÉMIE COVID-19

Les paragraphes qui précèdent résument ce que nous avons appris depuis le début de la pandémie sur les liens entre COVID-19, rein et maladies rénales. Nous voulons conclure en évoquant ici l'impact majeur qu'a eu et a encore la pandémie sur les soins que nous donnons comme service de néphrologie

Un premier défi a été de garder le contact avec les très nombreux patients chroniques (insuffisants rénaux chroniques, transplantés rénaux) que nous suivons en partenariat avec leur médecin généraliste. Les consultations téléphoniques y ont beaucoup contribué, grâce à la collaboration des médecins traitants et de notre équipe de secrétaires, qui nous permettaient dans beaucoup de cas de disposer de résultats biologiques récents.

L'unité d'hospitalisation (partagée avec la neurologie) n'a pas été épargnée non plus par les contraintes multiples liées au contexte COVID et au Plan d'Urgence Hospitalier (PUH). Ainsi, les équipes infirmière et médicale ont dû parfois réagir d'urgence quand un patient hospitalisé devenait suspect de COVID puis COVID confirmé, avec des questions à la clef : qui a été contaminé parmi les patients ou l'équipe etc... De plus, depuis le PUH, les visites des familles ont été, sauf exception rarissime, interdites, ce qui n'est pas simple à gérer avec des patients fragiles, souvent âgés, qui espèrent un mieux, mais dont les séjours sont souvent assez longs. Enfin, les superviseurs multiples dans l'unité d'hospitalisation (« éjectés » de leur unité habituelle, convertie COVID), n'ont pas facilité l'organisation, même s'il n'y avait pas le choix vu l'ouverture formellement indiquée de 8 unités COVID en quelques semaines. Au total, la solidarité entre métiers (infirmières/médecins) et entre disciplines médicales a été clef pour tenir le coup. La culture largement partagée du « patient au centre » et de la collaboration y a fortement contribué !

## RÉFÉRENCES

1. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5): 829-838.
2. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C *et al.* Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020, 31.
3. Hirsch JS, NG JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnet L *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* in press.
4. Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithaver S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet.* 2020 ; 395, e87.
5. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindemeyer MT, Spermhake JP, Wong MN, Allweiss L *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020, online ahead of print.
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 ; 395 (10234): 1417-1418.
7. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020, online ahead of print.
8. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020, online ahead of print.
9. De Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, Jejia-Abril G, Aguilar M, Garcia-Luque A *et al.* Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020, published online.
10. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (12): 2058-2070.
11. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M *et al.* Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant.* 2020, online ahead of print.
12. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A *et al.* A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020, online ahead of print.
13. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020, online ahead of print
14. Fernandez-Ruiz M, Andres A, Loinaz C, Delgado JF, Lopez-Medrano F, San Juan R *et al.* COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020, online ahead of print.
15. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V *et al.* COVID-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020, online ahead of print.
16. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020 May 11, online ahead of print.

---

## AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Néphrologie, B1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL JADOUL  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Néphrologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Implications neurologiques de l'infection à SARS-CoV-2

Pietro Maggi<sup>1</sup>, Antoine Guilmot<sup>1</sup>, Sofia Maldonado Slootjes<sup>1</sup>, Caroline Huart<sup>2</sup>, Bernard Hanseeuw<sup>1</sup>, Thierry Duprez<sup>3</sup>, Julien De Greef<sup>4</sup>, Leila Belkhir<sup>4</sup>, Jean Cyr Yombi<sup>4</sup>, Adrian Ivanoiu<sup>1</sup>, Vincent van Pesch<sup>1</sup>

## Neurological implications of SARS-CoV-2 infection

A steadily increasing number of cases with neurological manifestations that are potentially related to COVID-19 are being reported in the literature. These most often include sudden anosmia, headache, encephalopathy, and stroke. The pathophysiological mechanisms underlying "Neuro-COVID" remain largely unknown, while the viral genome is very rarely detected in the cerebrospinal fluid. A study currently ongoing at the Cliniques universitaires Saint-Luc is aimed at investigating COVID-19 associated cerebrospinal fluid changes as well as immunohistochemical evidences of olfactory neuroepithelial cells direct viral infection and evidencing a direct infection of olfactory neuroepithelial cells.

### KEY WORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, encephalitis, cerebrospinal fluid, olfactory neuroepithelium

**Le nombre de cas rapportés dans la littérature comportant des manifestations neurologiques potentiellement liées au COVID-19 est en constante augmentation. Il s'agit le plus souvent d'une anosmie brutale, de céphalées, d'états d'encéphalopathie ou d'accidents vasculaires cérébraux. Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le « Neuro-COVID » sont encore largement méconnus alors que le génome viral est très rarement détecté au niveau du liquide céphalorachidien. La recherche d'anomalies à la ponction lombaire chez ces patients ainsi que la présence d'une infection directe du virus au sein des cellules du neuroépithélium olfactif fait actuellement l'objet d'une étude aux Cliniques universitaires Saint-Luc.**

Dans le contexte actuel de pandémie de SARS-CoV-2, la question des potentielles complications neurologiques ainsi que de leur implication pronostique se pose. De nombreux cas comportant des signes neurologiques sont rapportés (1). Le tropisme neurologique des coronavirus est connu de longue date, notamment celui du SARS-CoV-1 qui présente une séquence génomique hautement similaire à celle du SARS-CoV-2, suggérant des propriétés biologiques analogues (2). Quelques cas d'atteintes neurologiques ont été rapportés pour le SARS-CoV-1 et le MERS et leur fréquence pourrait avoir été sous-estimée (1). Le COVID-19 est une maladie totalement nouvelle dont la physiopathologie est encore peu connue, de même que ses conséquences à court et à plus long terme. Même si la présentation clinique la plus fréquente est évidemment l'atteinte respiratoire, le nombre de cas rapportés comportant des manifestations neurologiques potentiellement liées au COVID-19 est en constante augmentation (<https://braininfections.global.tghn.org/COVID-neurology-resource/>). Celles-ci incluent : anosmie et agueusie, céphalées, états d'encéphalopathie, méningo-

encéphalites et polyradiculonévrites para ou post-infectieuses, accidents vasculaires cérébraux (AVC) et crises d'épilepsie. L'anosmie brutale sans obstruction nasale semble devenir un signe « classique », presque pathognomonique de l'infection (3). Des états d'encéphalopathie ont été décrits chez 20% des patients hospitalisés avec des symptômes neurologiques en Chine (1) et chez près de 70% des patients admis aux soins intensifs d'une étude observationnelle monocentrique française (4). L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) de ces patients montre souvent des anomalies peu spécifiques, sans pléiocytose (4). À l'heure actuelle, le génome viral du SARS-CoV-2 a été détecté dans le LCR d'un seul patient, présentant une altération de l'état de conscience, sans pléiocytose ni d'autres arguments clairs pour attester d'une infection directe du système nerveux central (SNC). À noter que nous ne disposons pas encore de données d'autopsie, démontrant une infection neuronale, alors que cela a été démontré pour le SARS-Cov (5). Deux cas d'encéphalite avec pléiocytose lymphocytaire ont été décrits en Chine, dont l'un associé à une lésion temporale sur les images par résonance magnétique (IRM) cérébrale (6,7). Plusieurs patients souffrant de polyradiculonévrite para ou post-infectieuse ont été rapportés, souvent avec une dissociation albuminocytologique au niveau de l'analyse du LCR et parfois avec des anticorps anti-gangliosides dans le sérum (8,9). Les AVC ischémiques ou hémorragiques ont été surtout décrits chez des patients COVID-19 ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (1,10). Il est intéressant de noter que ces patients présentaient un état pro-inflammatoire et pro-coagulant au niveau biologique (augmentation de CRP et D-dimères) comparés aux autres malades COVID-19 (10).

D'un point de vue physiopathologique, l'entrée du virus dans le SNC pourrait se faire 1) par voie neurotrope via le nerf olfactif et le bulbe olfactif, 2) par voie hématogène via l'altération de la barrière hémato-encéphalique ou 3) indirectement, par le biais de leucocytes infectés (2). Les lésions du SNC pourraient être induites directement par l'infection

des cellules du SNC ou secondaires à une réponse immunitaire disproportionnée induisant l'infiltration de cellules inflammatoires, la production de cytokines et de dommages cellulaires.

Par ailleurs, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2), récepteur utilisé par le virus pour entrer dans les cellules, est également exprimée au niveau de l'endothélium vasculaire cérébral (11). Son atteinte pourrait non seulement contribuer à altérer la barrière hémato-encéphalique (12) mais aussi expliquer l'état pro-coagulant/thrombotique favorisant les AVC chez ces patients (13). Un processus vasculitique pourrait aussi jouer un rôle physiopathologique important. Enfin, le SARS-CoV-2 semble avoir une prédilection pour le tronc cérébral, notamment le noyau ambigu et le tractus solitaire -impliqués dans le contrôle respiratoire- ce qui pourrait suggérer une contribution neurogène dans les tableaux de défaillance respiratoire aigüe (14).

Le service de Neurologie en collaboration avec le service ORL et le service de Radiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc a commencé une étude visant à comprendre 1) si la présence de signes neurologiques chez les patients COVID-19 est associée à des anomalies au niveau du LCR ou de l'IRM (*Maggi P., Guilmot A. et al. Neurology, under revision*), et 2) si la présence du virus au niveau du neuroépithélium olfactif est associée à des signes biologiques et radiologiques d'atteinte du SNC.

En conclusion, plusieurs tableaux cliniques neurologiques peuvent être observés chez les patients COVID-19. Les malades COVID-19 qui présentent une altération de l'état de conscience sont généralement plus âgés et présentent plus de comorbidités : il convient donc d'exclure toute autre cause pouvant expliquer le tableau neurologique avant de suggérer le rôle étiologique du virus. Celui-ci demeure hypothétique, les preuves d'inflammation active du SNC (sur le LCR ou à l'IRM) étant jusqu'à présent rarement mises en évidence.

## RÉFÉRENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 10 avr 2020; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
2. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. déc 2019;12(1):14.
3. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol*. avr 2020; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25903>
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. avr 2020; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2008597>
5. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Experimental Med*. août 2005;202(3):415-24.
6. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infectious Dis*; mai 2020;94:55-8.
7. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, *et al.* Steroid-responsive encephalitis in COVID-19 disease. *Neurology*; 2020 avr; Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.12.20062646>
8. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, *et al.* Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*; avr 2020; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009191>
9. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, *et al.* Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 17 avr 2020;10.1212/WNL.0000000000009619.
10. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, *et al.* Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electronic J*. 2020; Disponible sur: <https://www.ssrn.com/abstract=3550025>
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*; juin 2004;203(2):631-7.
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. avr 2020;11(7):995-8.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. mai 2020;395(10234):1417-8.
14. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. juin 2020;92(6):552-5.

---

## AFFILIATIONS

1. Département de Neurologie
2. Département de Otolaryngologie
3. Département de Radiologie
4. Département de Maladies infectieuses

Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Dr. PIETRO MAGGI  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Département de Neurologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Grossesse et COVID-19

Corinne Hubinont, Frédéric Debieve, Pierre Bernard

## Pregnancy and COVID-19

The COVID-19 pandemic may affect pregnant women. Though the vast majority of infected pregnant patients are asymptomatic, about 9% exhibit symptoms of pneumonia, which must be diagnosed and appropriately treated. The first published papers suggested a management similar to that of non-pregnant patients in terms of diagnostic tests and therapies. Given the increased risk of preterm labor, corticosteroids for fetal lung maturation should be administered in case of imminent labor. The delivery route should be chosen based on obstetrical data even if elective caesarian section was reported in most published patients. Local anesthesia is permitted. Only a few cases of maternal-fetal transmission have been reported to date, with transmission mainly occurring during and after delivery. Perinatal morbidity and mortality have been shown to be very low. Only one maternal death was reported so far. Breastfeeding is possible using specific hygiene measures, such as hand washing and surgical mask wearing. In conclusion, this up-to-date literature review suggests that COVID-19-infected pregnant women and their newborn face a good outcome. However, more information from large multicenter studies must be collected, in an effort to confirm these encouraging data.

### KEY WORDS

COVID-19 infection, pregnancy, placenta

La pandémie due au coronavirus COVID-19 touche également la femme enceinte. Si la grande majorité des patientes infectées sont peu symptomatiques, environ 10% d'entre elles peuvent présenter une pneumopathie qu'il est important de diagnostiquer et traiter. Les premières données de la littérature suggèrent une prise en charge similaire à celle de la population générale. Il existe un risque plus important d'accouchement prématuré nécessitant d'administrer en cas d'accouchement imminent, des corticoïdes pour la maturation pulmonaire fœtale. La voie d'accouchement doit être guidée par l'histoire obstétricale même si on retrouve une grande proportion de césariennes dans les séries publiées. L'anesthésie locorégionale est autorisée. À ce jour, on ne décrit que quelques cas de transmission materno-fœtale, plutôt lié à une transmission per-ou postpartale. Le taux de morbidité et de mortalité périnatale est très bas. Une seule mort maternelle a été décrite. L'allaitement maternel est autorisé avec les mesures de protection (désinfection des mains, masque pour l'accouchée). En conclusion, l'ensemble des études actuelles suggère que la femme enceinte infectée par le COVID-19 et son nouveau-né ont un bon pronostic d'évolution mais il faudra attendre de disposer de grandes séries multicentriques et bien documentées pour confirmer ces données.

## INTRODUCTION

Une nouvelle souche de coronavirus appelée SARS (*severe acute respiratory syndrome*) -CoV-2 ou COVID-19 a été isolée chez l'homme fin 2019 en Chine. Elle est actuellement responsable d'une pandémie reconnue par l'OMS comme une situation d'urgence en matière de santé publique. Si 75 % sont peu symptomatiques (syndrome type grippal, myalgies, céphalées, toux, congestion nasale), les 25 % restants peuvent présenter une détresse respiratoire moyenne à sévère nécessitant une prise en charge hospitalière et parfois une assistance respiratoire.

L'incubation est en moyenne de 5 jours (2-14) et la contagiosité est plus importante que celle de la grippe saisonnière. La population particulièrement à risque de complications concerne les patients âgés, immunodéprimés

ou ceux qui sont porteurs de facteurs de comorbidité comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le diabète ou un cancer (1,2).

La femme enceinte pourrait théoriquement faire partie de ces groupes à risque de par l'immunosuppression induite par la grossesse ainsi que d'autres modifications physiologiques comme l'élévation du diaphragme, l'augmentation de la consommation d'oxygène, l'œdème des muqueuses respiratoires qui la rendent plus vulnérable à une hypoxie (3).

## COVID-19 ET GROSSESSE : CE QU'ON SAIT DE L'EXPÉRIENCE CHINOISE

Plusieurs publications ont décrit l'évolution clinique des femmes enceintes infectées par le COVID-19.

Chen *et al* a rapporté 9 cas de patientes enceintes ayant présenté au 3<sup>ème</sup> trimestre une pneumopathie liée au COVID-19. Toutes ont accouché par césarienne soit pour altération de l'état général ou soit à cause d'une souffrance fœtale aigue. Aucun décès maternel n'a été constaté. L'analyse du liquide amniotique, du sang de cordon, du frottis de gorge et du lait maternel s'est avérée négative, ceci suggérant l'absence de transmission materno-fœtale du virus (4).

Liu *et al* ont décrit une série de 13 patientes enceintes entre 22 et 36 semaines dont 77% ont présenté une pyrexie et 3% étaient dyspnéiques. Leur évolution clinique a permis à 23% de rentrer à domicile et les 77% restants ont accouché par césarienne soit pour souffrance fœtale ou suite à une rupture prématurée de la poche des eaux avec échec d'épreuve du travail. Près de la moitié d'entre elles (46%) ont accouché prématurément entre 32 et 36 semaines. On note un cas de mort fœtale *in utero*. Une seule patiente a présenté une détresse respiratoire sévère requérant la mise en route d'une ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) (5).

Chen *et al* a étudié les placentas de 3 femmes enceintes infectées au COVID-19 et ayant subi une césarienne en urgence. L'analyse histologique a montré la présence de dépôts de fibrine mais aucune lésion suggestive de villite ou de chorioamnionite. Les placentas comme les nouveaux nés ont été testés négatifs pour la présence d'ARN viral suggérant l'absence de transmission verticale du COVID-19 (6).

Une méta-analyse publiée par Schwartz sur une série de 38 femmes enceintes chinoises infectées montrent que le COVID-19 entraîne une morbidité et une mortalité chez la femme enceinte qui est moindre que celles d'autre coronavirus comme le SARS ou le MERS (*Middle east respiratory syndrome*). Aucun cas de pneumopathie sévère ni de mortalité maternelle n'est rapporté. Il faut cependant noter une incidence accrue d'hémorragie de la délivrance. Il y a eu un décès néonatal chez un enfant né prématurément et décédé au jour 9 dans un contexte

de décompensation multi systémique. Aucun cas de transmission materno-foetale *in utero* n'est décrit, tous les nouveaux nés ayant été testés négatifs après la naissance (7).

Liu *et al* a rapporté une série de 15 femmes enceintes au 3<sup>ème</sup> trimestre présentant une pneumonie à COVID-19 : Les plaintes cliniques principales étaient la fièvre (86%) et la toux (60%). À la biologie, une lymphopénie était présente dans 80% des cas. Toutes les patientes ont bénéficié d'un CT scan thoracique à faible dose (entre 0.01 et 0.66 mGy) avec tablier abdominal de plomb qui a montré des images d'opacités en verre dépoli, avec une distribution périphérique qui semblent être pathognomoniques de la pneumonie à COVID. Toutes les patientes ont été mises sous oxygène et aucune n'a eu recours à une ventilation mécanique. Elles n'ont pas reçu de traitement antiviral ni de l'hydroxy-chloroquine mais seulement un support antibiotique pour éviter une surinfection bactérienne. En ce qui concerne l'accouchement, 73% (11/15) ont eu une césarienne et aucun nouveau-né n'a été infecté (8).

La dernière méta analyse publiée par Zaigham et Andersson a analysé 108 grossesses avec infection prouvée au COVID-19, dont une majorité dans la population chinoise. Dans 80 % cas, l'infection est survenue au 3<sup>ème</sup> trimestre, 68% présentant de la fièvre, 34% de la toux, 59% une lymphocytopénie et 70% une élévation de la CRP. Une césarienne a été réalisée dans 91% des cas. En ce qui concerne la morbidité fœtale et néonatale, on retrouve 1 cas de mort fœtale in utero, 1 décès néonatal à 34 semaines (9). On note dans cette méta analyse qu'il y aurait deux nouveaux nés testés positifs pour le COVID-19 (PCR) et porteurs d'anticorps anti COVID de type IgM, suggérant une possible infection *in utero* (10).

Aux USA, une première série de 43 cas de femmes enceintes infectées rapporte un taux de 67.4% de patientes symptomatiques (86% d'atteinte modérée, 9.3% d'atteinte sévère et seulement 4.7 % d'atteinte critique) (Tableau 1). Parmi les 32.6 % patientes asymptomatiques, dépistées lors d'un *testing* universel, 70% ont présenté plus tard une symptomatologie (11).

Enfin, un premier cas de mortalité materno-foetale lié au COVID-19 a été rapporté par Karami *et al* en Iran chez une jeune patiente de 27 ans au 3<sup>ème</sup> trimestre avec une pneumonie sévère ayant entraîné une intubation et une décompensation multi systémique létale (12).

En ce qui concerne notre expérience aux Cliniques universitaires Saint Luc, depuis le dépistage systématique, nous avons diagnostiqué 7 cas sur 150 femmes enceintes dépistées à terme, soit 5 %. Une seule d'entre elles a présenté une symptomatologie modérée (syndrome grippal). Depuis le début de l'épidémie, il y a eu une patiente infectée en postpartum (toux sans température) avec contamination de son nouveau-né. Une

**TABEAU 1. Classification des infections à COVID-19 (11)**

<b>Atteinte modérée</b>	signes cliniques légers sans signes radiologiques de pneumonie
<b>Atteinte commune ou moyenne</b>	température, dyspnée et pneumonie à l'imagerie
<b>Atteinte sévère</b>	en plus, on observe soit une détresse respiratoire soit polypnée > 30 inspirations / min soit saturation en oxygène < 93%
<b>Atteinte critique</b>	défaillance respiratoire ou shock ou décompensation multi systémique. Indication d'hospitalisation aux USI

seule patiente enceinte de 28 semaines, sans antécédent particulier, a présenté une pneumonie sévère (confirmée au CT scan thoracique) et oxygéno-requérante. Elle a été traitée par hydroxy-chloroquinine, céphalosporine et a reçu des corticoïdes pour une maturation pulmonaire fœtale. Elle a pu sortir après 12 jours d'hospitalisation et sera suivie en consultation prénatale (données non publiées).

### PRISE EN CHARGE PROPOSÉE POUR LES FEMMES ENCEINTES INFECTÉES PAR LE COVID-19

Plusieurs articles de consensus sur la prise en charge des femmes enceintes avec un diagnostic suspecté ou infirmé au COVID-19 ont été publiés (13-15).

#### PRÉVENTION

- Importance des stratégies classiques d'éviction (lavage des mains, port du masque) .
- Depuis le début avril, il existe une recommandation de faire un dépistage systématique de toutes les femmes enceintes admises en salle d'accouchement suite à une étude new-yorkaise

publiée dans le NEJM montrant que si 2% sont symptomatiques et testées positives, on trouve 13.5 % des parturientes qui sont des porteuses asymptomatiques (16).

#### PRISE EN CHARGE

- En cas de suspicion d'infection, si la symptomatologie est peu sévère et si la patiente n'est pas au-delà du terme de viabilité fœtale de 24 semaines, repos à domicile et gestion avec le médecin traitant.
- Si la patiente a une symptomatologie plus importante (fièvre, toux, gêne respiratoire) ou qu'elle présente des facteurs de comorbidité (Tableau 2), il faut qu'elle consulte dans une unité de dépistage COVID et se fasse tester par frottis naso-pharyngien (dépistage de l'ARN viral COVID -19 et de l'Influenza par RT PCR).
- En cas de suspicion ou de confirmation de l'infection, prévoir l'isolement (si possible pièce à pression négative), l'accueil par un personnel équipé selon les standards recommandés (Masque FFP2, bonnet, lunettes de sécurité, blouse, sur chaussures).

**TABEAU 2. Facteurs de comorbidité (1,2,15)**

Insuffisance rénale
Insuffisance cardiaque
Diabète insulino-dépendant ou requérant compliqué (micro ou macro angiopathie)
Insuffisance respiratoire chronique ou asthme ou mucoviscidose ou toute pathologie chronique qui peut décompenser pendant une infection virale
Immunodépression (médicamenteuse, VIH non contrôlé ou CD4 <200/mm)
Greffe d'organe.
Insuffisance hépatique
Hémopathie maligne
Cancer
Obésité
Patiente enceinte au troisième trimestre de la grossesse

- Surveillance des paramètres cliniques (température, auscultation pulmonaire, fréquence respiratoire, saturation en O<sub>2</sub>) et biologiques (CRP, hémogramme, enzymologie hépatique, CK, tests de coagulation).
- Placer une voie d'entrée selon la sévérité et si hospitalisation.
- Oxygénothérapie si la SpO<sub>2</sub> est inférieure à 95%.

#### IMAGERIE DIAGNOSTIQUE DE LA PNEUMONIE

- La radiographie classique du thorax est peu sensible mais est moins irradiante pour le fœtus (0.0005-0.01 mGy).
- Le CT scan thoracique est plus irradiant (dose entre 0.01 et 0.66 mGy) et le produit de contraste passe la barrière placentaire mais c'est l'examen diagnostic de choix pour la pneumonie à COVID-19.
- Une étude italienne propose de réaliser des échographies pulmonaires chez les femmes enceintes afin d'éviter l'exposition aux radiations mais la sensibilité de cette technique n'est pas encore établie (17).

#### TRAITEMENT

Les divers auteurs proposent selon le degré de sévérité l'utilisation des mêmes traitements que les autres malades.

Les **drogues antivirales** de choix pendant la grossesse sont le Lopinavir/ritonavir (200mg/50mg par capsule) même si elles ne sont pas approuvées par la FDA (14). En effet, le risque de tératogénicité de ces antiviraux est très faible (18).

La prise d'**hydroxy-chloroquine** est autorisée pendant la grossesse(15)

Un **traitement antibactérien** est aussi recommandé pour éviter une surinfection bactérienne par exemple par ceftriaxone en IV, ampicilline ou encore par azithromycine (0.5 mg/j )PO durant 5 Jours (13-15,18).

La prise de **corticoïdes** reste un sujet de discussion : de la methylprednisolone (1-2 mg/kg/j) a été administrée durant 3-5 j dans des cas d'hypoxémie persistante sévère. En cas de risque d'accouchement prématuré, une maturation pulmonaire fœtale par beta ou dexaméthasone selon les protocoles classiques obstétricaux doit être administrée mais en cas d'atteinte sévère ou critique, peut être discutée avec les internistes (15,18).

#### LE MONITORING DU FOETUS

Il doit être envisagé dès la viabilité vu les risques potentiels de souffrance fœtale liée à l'infection et la pyrexie. Chez les patientes symptomatiques et bien sûr, selon leur degré de gravité, les

cardiotocogrammes sont recommandés et doivent être répétés ainsi que le suivi échographique de la croissance fœtale, de l'index de liquide amniotique et des Dopplers fœtaux. Les examens invasifs comme l'amniocentèse ne sont par contre pas indiqués (13,15).

#### LA DÉCISION D'ACCOUCHEMENT

Celle-ci ne doit pas être prise avant terme sauf devant une dégradation de l'état de santé maternel ou une souffrance fœtale. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à préconiser une césarienne sauf si la pneumonie est sévère et non contrôlée. Dans les études chinoises, elles ont été majoritairement réalisées surtout à cause d'une dégradation du monitoring cardiaque fœtal (13,15). En cas d'accouchement par voie basse, il faut garder à l'esprit que si le liquide amniotique est stérile, le virus peut être présent dans les selles maternelles. Le timing de l'accouchement doit être choisi si on a des complications obstétricales associées (placenta praevia, pré éclampsie...) ou si la situation clinique de la patiente reste instable et non améliorée par le traitement (19).

#### L'ACCOUCHEMENT

Il doit avoir lieu idéalement dans une salle à pression négative. On limitera le personnel au strict nécessaire et celui-ci doit être équipé de tenue de protection ad hoc.

La voie d'accouchement est liée aux conditions obstétricales mais il faut anticiper le risque de césarienne pour permettre aux équipes de prendre les mesures de protection adéquates en cas d'urgence (19).

Il semble que l'hémorragie du postpartum soit plus fréquente comme c'est le cas dans d'autres infections. En cas de virémie à COVID-19, il existe des modifications des paramètres d'hémostase pouvant mimer un HELLP syndrome avec une thrombopénie et une cytolysé hépatique. On peut observer aussi une élévation plus importante que l'augmentation physiologique des D-dimères, une chute du fibrinogène, une altération du PTT et une fibrinolyse accélérée dans les cas avec un pronostic sévère. Le risque thrombotique est plus important aussi chez les patients infectés par le COVID-19, ce qui amènera à veiller à une bonne hydratation, à utiliser des bas de contention et à administrer de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en cas d'alitement. En cas de césarienne, il est préconisé de maintenir la thromboprophylaxie durant 6 semaines du post-partum (20). L'utilisation des prostaglandines comme utéro tonique doit être discutée avec les internistes vu leur effet broncho constricteur en cas de pneumonie sévère.

## L'ANESTHÉSIE OBSTÉTRICALE

Les anesthésies locorégionales sont autorisées et préférables à l'anesthésie générale chez ces patientes sauf si une intubation est requise par la sévérité de la pneumopathie.

## COMPLICATIONS FŒTALES

À ce jour, aucune étude n'a rapporté de cas de malformation fœtale ou de fausse couche associée au COVID-19 mais on doit rester prudent vu le manque d'informations sur l'évolution des grossesses infectées au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre.

On relève un cas de mortalité *in utero* dans un contexte de détresse respiratoire maternelle sévère et mise sous ECMO (5).

Il y a une incidence accrue d'accouchements prématurés dont certains sont spontanés suite à l'infection et la pyrexie mais d'autres sont électifs suite à une souffrance fœtale ou à une dégradation de l'état maternel (4-7).

Vu la survenue de la pandémie il y a seulement 4 mois, on manque aussi d'information sur les conséquences à long terme de l'inflammation produite après la phase aiguë de l'infection sur le fœtus et le placenta. Pour cette raison, il faut assurer un suivi échographique plus rapproché chez les patientes infectées en cours de grossesse, même si elles ont présentés une forme modérée et avoir des études à long terme du devenir des enfants.

## COMPLICATIONS NÉONATALES

Le risque de transmission verticale maternofoetale semble très faible et même inexistant dans les petites séries publiées à ce jour (4,5,7,8) mais l'ensemble de ce paragraphe sera abordé dans un autre article de ce numéro spécial.

## CONCLUSIONS

La femme enceinte est par définition plus à risque d'être sujette à une infection pulmonaire principalement à cause de modifications physiologiques touchant

la fonction respiratoire (3). L'ensemble des études basées sur des petites séries et des méta-analyses montre que la femme enceinte infectée par le COVID-19 et son nouveau-né ont plutôt un bon pronostic tant du point de vue de la morbidité que de la mortalité. Les patientes, sans doute par leur âge, ne semble pas plus susceptibles de contracter l'infection ou de développer une forme sévère sauf si elles ont des facteurs de comorbidité connus (Tableau 2).

Pour les cas suspects ou modérés, surtout en période de pré viabilité, la recommandation reste le confinement à domicile après avoir effectué un dépistage par frottis naso-pharyngien. Le recours au CT Scan à faible dose et sans produit de contraste doit être envisagé pour toute femme présentant de la température et une détresse respiratoire significative.

Pour les cas symptomatiques (surtout pour les formes sévère et critique), une hospitalisation s'impose pour la prise en charge et en cas de viabilité, on envisagera la maturation pulmonaire fœtale par corticostéroïdes.

Lors de l'accouchement, on pratiquera l'isolement des femmes infectées symptomatiques ou pas tant en salle d'accouchement qu'en maternité (7,9,13,14,15). On limitera les visites en maternité à celle du père. L'allaitement maternel chez la femme enceinte infectée sera autorisé vu l'absence de particules virales dans le lait maternel (3,4). Les données relatives à la transmission materno-fœtale du virus sont également très rassurantes.

Il est essentiel de collecter toutes les données sur ces infections à COVID-19 durant la grossesse, surtout celles survenant durant les premiers trimestres pour évaluer le risque malformatif, de fausse-couche et ainsi améliorer nos connaissances. Il faudra donc attendre quelques mois pour disposer de grandes séries, bien documentées pour confirmer ces pronostics materno-foetaux de la pandémie à COVID-19.

## RÉFÉRENCES

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Kaur A, Miller M. General Management Principles of the Pregnant Woman. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(2):123–134. doi:10.1055/s-0037-1602167.
4. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).

5. Y.Liu, Haihong C, Keijing T, Yubiao G, Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy . *J Infect.* 2020 Mar 4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
6. Chen S, Huang B, Luo DJ, *et al.* Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49(0):E005-E05. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
7. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
8. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Liu D, *et al.* Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women with Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis .*AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18:1-6.
9. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;10.1111/aogs.13867. doi:10.1111/aogs.13867.
10. Zeng H, Xu C, Fan J, *et al.* Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *JAMA.* 2020;e204861. doi:10.1001/jama.2020.4861.
11. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, *et al.* COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100118. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
12. Karami P, Naghavi M, Feyzi A, *et al.* Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101665. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101665.
13. Chen D *et al.* Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID 19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 10.1002/ijgo.13146.
14. Rasmussen S, Smulian J, Lednicky J, *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.
15. Peyronnet V *et al.* Infection par le SARS-CoV-2. Etat des connaissances et proposition de prise en charge. *CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & senologie* (2020).
16. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2009316. doi:10.1056/NEJMc2009316.
17. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, *et al.* How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;10.1002/uog.22028. doi:10.1002/uog.22028.
18. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow?. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(4):439-442. doi:10.1111/aogs.13836.
19. Qi H, Luo X, Zheng Y, *et al.* Safe Delivery for COVID-19 Infected Pregnancies [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *BJOG.* 2020;10.1111/1471-0528.16231. doi:10.1111/1471-0528.16231.
20. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 . Tao Wang, Ruchong Chen, Chunli Liu, Wenhua Liang, Weijie Guan, Ruidi Tang, Chunli Tang, Nuofu Zhang, Nanshan Zhong, Shiyue Li. *Lancet Haematol.* 2020 Apr 9 doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.

---

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint Luc, Service d'Obstétrique, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. CORINNE HUBINONT  
 Cliniques universitaires Saint Luc  
 Service d'Obstétrique  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
[corinne.hubinont@uclouvain.be](mailto:corinne.hubinont@uclouvain.be)

# L'ONCOVID, ou comment ne pas nuire

Alice Kalantari<sup>1</sup>, Jean-Pascal Machiels<sup>1,2</sup>, Cédric Van Marcke<sup>1,2</sup>

## ONCOVID, or how not to harm

The management of oncology patients during a pandemic is a challenge on several levels. We have never faced before a pandemic of this magnitude, especially in the era of advanced medicine that uses many immunosuppressive or immunomodulating drugs.

### KEY WORDS

COVID-19, oncology

**La prise en charge du patient oncologique en période de pandémie est un challenge à plusieurs niveaux. Nous n'avons jamais été confrontés à une pandémie de cette ampleur, qui plus est, à l'ère d'une médecine de pointe qui utilise de nombreux médicaments immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs.**

**MOTS-CLÉS** ► COVID-19, oncologie

## CE QUE L'ON SAIT

L'âge avancé et l'existence de maladies chroniques comme le diabète insulino-requérant mal équilibré ou compliqué, l'insuffisance rénale mais aussi les maladies cardio-vasculaires et respiratoires sont des facteurs de risque démontrés de sévérité et de complication d'infection par le virus SARS CoV2. Dans cette logique, le patient oncologique est également à considérer comme étant plus à risque de développer une forme sévère de COVID-19. Ceci est suggéré par de premières données, malheureusement partielles et dont la méthodologie d'analyse n'est pas satisfaisante, principalement par manque de tests à large échelle (1). Il s'agit donc encore à l'heure actuelle d'une hypothèse devant être confirmée par de plus larges analyses épidémiologiques. Par ailleurs, le risque est probablement hautement hétérogène au sein de la population oncologique, l'état d'immunodépression d'un patient atteint d'un cancer dépendant de son état général et ses comorbidités, du type de cancer et du type de traitement qu'il reçoit. L'enjeu, à l'heure actuelle, est donc d'identifier les patients les plus à risque et d'estimer si le risque encouru dépasse le bénéfice espéré du traitement anti-cancéreux. Cette décision se fait au cas par cas, en fonction du cancer, de son stade, du type de traitement, de son caractère curatif ou palliatif, mais aussi de l'âge et des comorbidités du patient. L'ESMO a récemment publié des guidelines pour de nombreux types de cancer pour nous aider dans ce choix (2,3).

## IDENTIFIER LE PATIENT À RISQUE

Les patients les plus à risque selon l'ESMO sont les patients sous chimiothérapie ou ayant reçu une chimiothérapie dans les trois derniers mois, les patients sous radiothérapie, les patients sous corticothérapie au long cours à dose immunosuppressive et l'immunodépression/modulation induite par certains anticorps monoclonaux. L'ESMO recommande la réalisation d'un dépistage par PCR devant tout symptôme suspect dans cette population mais également avant le début d'un traitement par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et immunothérapie. Ce dépistage devrait idéalement être réalisé avant chaque cycle de chimiothérapie/immunothérapie. Ceci n'a pas été et n'est toujours pas possible pour des raisons logistiques et par manque d'accessibilité aux tests. En cas de PCR positive, chaque patient doit bénéficier d'une évaluation clinique, biologique et radiologique afin de juger de la nécessité d'une hospitalisation. En l'absence d'hospitalisation, une surveillance téléphonique toutes les 48h paraît raisonnable.

## COVID-19 ET CHIMIOTHÉRAPIE

L'initiation ou la poursuite d'une chimiothérapie doit être privilégiée pour chaque patient COVID négatif, et doit être envisagée pour les patients COVID positifs peu ou asymptomatiques si la situation oncologique le justifie. Cette décision doit prendre en compte le

pronostic de la maladie, les comorbidités du patients, ses préférences et la probabilité et les risque d'une infection à COVID-19. Les patients ont été classés en trois catégories en fonction du niveau de priorité à débiter leur traitement. Pour chaque cancer, en fonction du stade, ils sont classés en priorité élevée où le traitement ne peut être postposé, priorité modérée où un traitement débuté au-delà de 6 semaines pourrait être délétère et priorité faible dans le cas où le traitement ne modifierait pas la survie ou la qualité de vie s'il était suspendu pendant la période de la pandémie. Pour chaque cancer, l'ESMO a donc classé les patients dans ces trois catégories en fonction de leur stade afin de nous aider à prendre une décision. Dans l'absolu, il est conseillé d'initier ou de poursuivre un traitement à visée curative en privilégiant les patients de moins de 60 ans avec une espérance de vie supérieure à 5 ans (ex : chimiothérapie (néo-) adjuvante par rapport à un geste chirurgical). L'initiation d'un traitement de première ligne métastatique est également recommandée en présence d'une maladie agressive, rapidement progressive ou menaçant le pronostic vital et dont le traitement permettrait un contrôle de la maladie permettant d'augmenter la survie et d'améliorer la qualité de vie. En présence d'une maladie métastatique stable sous chimiothérapie palliative, il est conseillé dans la mesure du possible de réaliser une pause thérapeutique pendant la durée de la pandémie, ou de passer à une thérapie orale lorsque cela est possible. Par ailleurs, dans un souci de prévention, il est recommandé d'utiliser un traitement stimulant la leucopoïèse pour toute chimiothérapie induisant un risque de neutropénie fébrile > 10%.

## COVID-19 ET IMMUNOTHÉRAPIE

Les anti-PD(L)1 sont les traitements d'immunothérapie les plus fréquemment utilisés. Ils ne sont pas immunosuppresseurs mais immunostimulants. Les données actuelles ne démontrent pas une association à un risque majoré d'infection virale. Leur tolérance au sein des populations HBV, HCV et HIV positives est bonne (5). La société française d'immunothérapie des cancers et le groupe d'immuno-oncologie d'Unicancer recommandent de poursuivre le traitement chez le patient asymptomatique (4). La demi-vie des principaux anti-PD1 étant de 3 semaines, on estime qu'il faut environ 15 semaines avant que le traitement n'ait totalement disparu de l'organisme. Dès lors, si le patient est en traitement depuis plus d'un an, une pause thérapeutique peut être envisagée. Il est également possible d'augmenter la posologie et d'espacer l'intervalle entre deux injections chez le patient stable en traitement depuis moins d'un an. En l'absence de données suffisantes, il est recommandé

d'interrompre le traitement chez tous les patients positifs. Il n'est pas clairement établi jusque quand ce traitement doit être interrompu mais on peut raisonnablement le reprendre après disparition des symptômes et négativation de la PCR.

## COVID-19 ET ANTICORPS MONOCLONAUX

Il existe peu de données concernant les anticorps monoclonaux utilisés en oncologie. Ceux-ci sont des traitements immunomodulateurs et non immunosuppresseurs. Par prudence, ils sont interrompus en cas de symptomatologie évocatrice ou d'infection à COVID-19 confirmée, jusqu'à négativation de la PCR et résolution des symptômes. L'instauration ou la poursuite d'un traitement pouvant entraîner une pneumopathie interstitielle doit être soigneusement réfléchi dans le contexte actuel. Outre la difficulté du diagnostic différentiel, il n'y a actuellement pas de données quant à leur éventuelle interaction avec l'atteinte virale et fragilisation supplémentaire des patients.

## COVID-19 ET ISOLEMENT SOCIAL

Deux points méritent encore d'être soulignés au sein de la population oncologique face à cette pandémie. Premièrement, la distanciation sociale implique le recours à la télé-consultation pour les patients ambulatoires et l'absence de visite ou d'accompagnement des patients hospitalisés. L'entourage et l'empathie faisant partie à part entière du traitement du patient atteint d'un cancer, il convient d'être très attentif aux répercussions psychiques et sociales de ces mesures de confinement. Deuxièmement, ces mesures risquent très probablement d'entraîner un retard de nouveau diagnostic de cancers au sein de la population. Il est en effet fort probable que, depuis l'application du confinement et du plan d'urgence dans les hôpitaux, certaines personnes n'osent pas consulter et mettent leur symptomatologie de côté. Nous pourrions donc après la pandémie, nous retrouver face à des néoplasies à des stades avancés, voire dépassés.

## EN CONCLUSION

Cet article laisse entrevoir les nombreuses incertitudes quant aux effets de cette pandémie parmi la population de patients cancéreux. Seule la constitution de bases de données méthodiques et internationales permettra de répondre aux diverses questions soulevées, et potentiellement de mieux préparer une prochaine épidémie virale semblable.

## RÉFÉRENCES

1. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, *et al.* « Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: A Nationwide Analysis in China ». *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
2. Lambertini M, Toss A, Passaro A, Criscitiello C, Cremolini C, Cardone C, *et al.* Cancer Care during the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy: Young Oncologists' Perspective. *ESMO Open.* 2020 Mar;5(2):e000759. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000759.
3. FITC-GIO « Recommandations de la société française d'immunothérapie des cancers (FITC) et du groupe d'immuno-oncologie d'Unicancer (GIO) concernant le traitement par immunothérapie de patients atteints de cancer dans le contexte d'épidémie de coronavirus SARS-CoV-2 ». (24 mars 2020).
4. ESMO. « Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic ». Consulté le 19 avril 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-COVID-19-pandemic>.
5. Califano R, Gomes F, Ackermann CJ, Rafee S, Tsakonas G, Ekman S. Immune Checkpoint Blockade for Non-Small Cell Lung Cancer: What Is the Role in the Special Populations? *Eur J Cancer.* 2020 Jan;125:1-11. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.010.

---

## AFFILIATIONS

1. Département d'oncologie médicale, Institut Roi Albert II, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
2. Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC, pôle MIRO), UCLouvain, Bruxelles, Belgique

### CORRESPONDANCE

Dr. CÉDRIC VAN MARCKE

Cliniques universitaires Saint-Luc

Département d'oncologie médicale

Institut Roi Albert II

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

[cedric.vanmarcke@uclouvain.be](mailto:cedric.vanmarcke@uclouvain.be)

# Plaintes ORL liées au COVID-19

Caroline Huart<sup>1,2</sup>, Karl Le Bras<sup>1</sup>, Caroline de Toeuf<sup>1</sup>, Naima Deggouj<sup>1,2</sup>, Philippe Rombaux<sup>1,2</sup>

## ENT complaints associated with COVID-19 infection

Although fever, respiratory symptoms, cough, and fatigue were initially considered as the leading symptoms of COVID-19 infection, it has now become evident that patients often report ear, nose, and throat (ENT) symptoms. Notably, we are currently facing an outbreak of olfactory dysfunction along with the COVID-19 pandemic. Although the World Health Organization states that this symptom is less common, several studies have demonstrated that this symptom is often observed, and that anosmia may even constitute the only complaint of SARS-CoV-2 carriers in some cases. Consequently, it is now admitted that patients with isolated sudden anosmia and no nasal obstruction should be considered as potential COVID-19 patients. Hence, this symptom should motivate the initiation of quarantine and use of appropriate personal protective equipment for attending medical teams.

As SARS-CoV-2 has a tropism for ENT mucosa and given that ENT procedures may generate aerosolization, ENT examination is a procedure with a particularly high risk of transmission for medical doctors. Therefore, adequate personal protective equipment should be employed when performing ENT examination. Moreover, it is advised to limit procedures leading to aerosolization as much as possible, as well as to adapt ENT surgical techniques during the pandemic.

This paper has reviewed the ENT symptoms possibly related to COVID-19 infection, with a particular focus on anosmia. We have also provided a reminder concerning good clinical practice recommendations in the ENT setting.

### KEY WORDS

COVID-19, smell, taste, ENT, anosmia

Si la fièvre, les symptômes respiratoires, la toux et la fatigue étaient considérés initialement comme les symptômes majeurs du COVID-19, force est de constater que les plaintes ORL sont également très fréquentes chez les patients affectés par le SARS-CoV-2. En particulier, en parallèle au développement de la pandémie de COVID-19, une véritable explosion des plaintes d'anosmie a eu lieu. Bien que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrive ce symptôme comme étant peu fréquent, les études actuelles suggèrent le contraire et montrent même que l'anosmie pourrait parfois constituer l'unique plainte de patients porteurs du SARS-CoV-2. En Belgique, Sciensano a désormais repris ce symptôme comme un symptôme majeur du COVID-19; qui justifie à lui seul la réalisation d'un test de dépistage. En outre, toute anosmie brutale isolée doit motiver un respect strict des mesures de quarantaine et de protection.

Par ailleurs, l'examen de la sphère ORL expose les médecins à un risque important d'infection par le SARS-CoV-2 étant donné le tropisme du virus pour la sphère ORL et le risque d'aérosolisation lié aux actes ORL. Il est donc recommandé d'utiliser pour tout patient un matériel de protection adéquat et de limiter autant que possible les procédures potentiellement aérosolisantes ainsi que d'adapter la chirurgie ORL en période pandémique.

Le but de cet article est de décrire les différentes manifestations ORL liées à l'infection par le SARS-CoV-2, en portant une attention particulière aux plaintes d'anosmie ; ainsi que de rappeler les règles de bonne pratique ORL en cette période pandémique.

## INTRODUCTION

Fin décembre 2019, un nouveau coronavirus responsable de nombreuses infections des voies respiratoires inférieures est apparu à Wuhan, en Chine. Ce virus, nommé SARS-CoV-2, s'est depuis propagé dans le monde entier, étant responsable d'une pandémie mondiale. Les rapports initiaux concernant la symptomatologie liée à ce virus mettaient à l'avant plan les plaintes respiratoires, la toux, la fièvre et la fatigue.

Progressivement, des plaintes ORL aspécifiques telles que des maux de gorge, de la rhinorrhée, des céphalées ou de la congestion nasale ont également été rapportées. Toutefois, la plainte ORL majeure du COVID-19 semble être l'anosmie. En effet, en parallèle au développement de cette pandémie, la communauté ORL internationale a noté une recrudescence anormale des plaintes d'anosmie. C'est ainsi que début mars 2020, plusieurs sociétés savantes ORL ont souhaité alerter les autorités publiques quant à une possible association entre ces plaintes et le COVID-19. Depuis, plusieurs études ont confirmé la fréquence élevée d'anosmie chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Néanmoins, l'OMS considère encore actuellement qu'il s'agit d'un symptôme peu commun du COVID-19.

Par ailleurs, les données actuelles indiquent que le SARS-CoV-2 se transmettrait, entre autres, par voie aéroportée via l'émission de gouttelettes. Étant donné la charge virale élevée au niveau des voies respiratoires supérieures et présence de virus infectieux (démonstré par les cultures virales), en particulier au niveau du naso-pharynx, l'examen et les actes ORL divers constituent donc des gestes à risque pour le personnel médical. Le bienfondé de ces actes doit donc être scrupuleusement pesé et le matériel de protection adéquat doit être utilisé.

Cet article a pour but de résumer les différentes données actuelles quant à la symptomatologie ORL liée au COVID-19. Ainsi, nous passerons en revue les différentes plaintes ORL, avec un focus particulier sur les plaintes d'odorat qui sont de loin les plus fréquentes. Par ailleurs, nous rappellerons les règles de bonne conduite à tenir lors d'actes divers au niveau de la sphère ORL.

## LES PLAINTES ORL NON SPÉCIFIQUES

Comme toute affection virale, le SARS-CoV-2 peut s'assortir de manifestations ORL diverses et non spécifiques. Les plaintes les plus fréquemment rapportées sont la toux (17.9 à 82% des cas), le mal de gorge (5-32.1%), la rhinorrhée (4-6.4%), la congestion nasale (7.7%) (1). Des vertiges (16%) ont également été rapportés (1). Néanmoins, les vertiges étant un symptôme très aspécifique, il n'est pas possible de dire à l'heure actuelle si cette plainte reflète une atteinte spécifique du système

vestibulaire ou s'il s'agit d'instabilité d'autre origine, par exemple liée à une atteinte neuropathique ou neurologique.

Par ailleurs, certains confrères ont également rapporté que les paralysies faciales périphériques pourraient également survenir en cas de COVID-19 (2). Notamment, aux Royaume-Unis, le *Facial Palsy UK Medical Advisory Board* signale avoir reçu de nombreuses alertes concernant une association potentielle entre les paralysies faciales et le COVID-19. Néanmoins, à l'heure actuelle, aucune donnée robuste n'est disponible dans la littérature.

Au sein de notre Institution, nous notons également une majoration des plaintes de surdité brusque et de névrite vestibulaire, signant des atteintes neuropathiques cochléo-vestibulaires. Toutefois, il ne nous est pas possible dans l'état actuel des choses d'établir une causalité avec le COVID-19 étant donné l'absence de test de dépistage systématique et un biais de recrutement potentiel, lié à la réduction des activités de consultation chez certains de nos confrères.

Par ailleurs, dans notre pays, plusieurs confrères généralistes ont également rapporté une recrudescence des plaintes de paresthésies pharyngées et de glossodynie avec un examen clinique par ailleurs normal, laissant suggérer de potentielles névralgies. Nous avons également observé au sein de nos consultations ces dernières semaines plusieurs cas de glossodynie, névralgies du glossopharygien et du nerf d'Arnold. Néanmoins, pour les raisons exposées ci-dessus et en l'absence de preuve scientifique tangible, il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces données.

## TROUBLES DE L'ODORAT ET DU GOÛT

Les plaintes de loin les plus fréquentes au niveau de la sphère ORL sont les troubles de l'odorat et du goût. Bien que, ces plaintes aient été peu rapportées chez les patients infectés à Wuhan (3), nous assistons depuis mars 2020, à une explosion de ces plaintes en différents endroits du globe.

## FRÉQUENCE

L'association possible entre le COVID-19 et les troubles de l'odorat et du goût a tout d'abord été relevée par les médecins Iraniens, qui ont constaté une véritable épidémie de troubles de l'odorat en parallèle au développement de la pandémie de COVID-19 ; avec une corrélation significative entre le nombre de patients rapportant des plaintes olfactives et le nombre de cas COVID-19 confirmés (4). Par la suite, cela a également été rapporté en Italie, où 34% des patients COVID-19 hospitalisés rapportaient des plaintes d'odorat ou de goût (5). Puis, aux Royaume-Unis où 59% des patients formellement identifiés comme étant atteints du

COVID-19 rapportaient des plaintes similaires (6), avec également dans ce pays un parallélisme entre le timing de l'apparition des plaintes d'anosmie et l'augmentation du nombre de cas de COVID-19 (7). Une étude européenne a montré que près de 80% des patients COVID-19, diagnostiqués sur base d'une PCR, décrivaient également des plaintes d'odorat.

Toutes ces études s'accordent donc quant au fait que parmi les patients formellement identifiés comme étant atteints par le COVID-19, une proportion significative présentait des plaintes d'odorat et/ou de goût (34 à 80%). Ces troubles pourraient donc constituer une des plaintes les plus fréquentes liées au COVID-19. Néanmoins, cela doit être tempéré par le fait qu'il s'agit pour la plupart d'études faites sur base de questionnaires diffusés en ligne. Il est donc possible qu'il existe un biais de sélection, avec les patients ayant des plaintes olfactives plus motivés à participer au questionnaire que les patients n'en ayant pas.

D'autres études, faites chez des patients atteints d'une forme sévère de COVID et hospitalisés montrent une fréquence moindre, de l'ordre de 10% de troubles de l'odorat et/ou du goût (3).

Ainsi, bien que les troubles olfactifs semblent très fréquents chez les patients COVID, en particulier non-hospitalisés, la fréquence exacte des anosmies liée au COVID reste encore indéterminée à l'heure actuelle, notamment compte tenu du manque de dépistage systématique.

#### LES TROUBLES DE L'ODORAT SONT-ILS SPÉCIFIQUES AU COVID-19 ?

Les virus tels que les rhinovirus, adénovirus, influenza et parainfluenza constituent les pathogènes majeurs du rhume, et il est bien connu que la plupart des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) s'assortissent fréquemment d'une diminution aiguë de l'odorat. Dès lors, il est légitime de se demander dans quelle mesure la perte d'odorat est un symptôme spécifique du COVID-19. Ou encore, si l'augmentation de l'incidence de l'anosmie ne reflèterait pas un biais lié à une médiatisation importante des troubles de l'odorat liés au COVID-19.

Il semble que l'anosmie liée au COVID-19 présente des différences notables par rapport aux anosmies survenant dans un contexte de rhume.

En cas de rhume commun, les plaintes rhinologiques telles que l'obstruction nasale et la rhinorrhée sont à l'avant plan. À l'inverse, il ressort de plusieurs études que l'anosmie liée au COVID-19 est rarement associée à des plaintes rhinologiques autres (8). La rhinorrhée est décrite dans 41% des cas (9). Les études rapportent également des taux relativement faibles d'obstruction nasale concomitante de l'ordre de 13% (10). De plus, les troubles de l'odorat semblent survenir de manière plus précoce chez les patients COVID, que chez les patients non-COVID (9).

Dans une étude évaluant des patients ayant une

symptomatologie compatible avec le COVID-19 et ayant tous bénéficié d'un test par PCR, Haehner *et al.* ont montré que parmi les patients ayant été testés positifs pour le SARS-CoV-2, 64.7% signalaient une perte brutale de l'odorat et/ou du goût (9). En revanche, parmi les patients pour lesquels la PCR était négative, seuls 10% se plaignaient de leur odorat. De plus, la diminution d'odorat était plus sévère chez les patients COVID. Par ailleurs, comme mentionné ci-dessus, les plaintes de rhinorrhée et d'obstruction nasale étaient relativement peu fréquentes chez ces patients, tandis que les patients non-COVID présentant une perte d'odorat avaient également une obstruction nasale prononcée et une rhinorrhée, présente dans plus de 80% des cas. Ainsi, ces auteurs ont calculé que le seul symptôme « perte de l'odorat » avait une sensibilité de 65%, une spécificité de 90%, une valeur prédictive positive de 32% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97%. Si toutefois les auteurs considéraient la combinaison « absence d'obstruction nasale + perte de l'odorat », ils obtenaient alors une VPP de 63% et une spécificité de 97%.

Une autre étude comparant la fréquence des troubles olfactifs chez les patients COVID et les patients atteints de la grippe a également montré une fréquence significativement plus élevée de troubles de l'odorat chez les patients COVID (39% vs. 12%), avec un *odds ratio* de 21.4 (10).

Un questionnaire réalisé à grande échelle aux Royaume-Unis a également montré que 59% des patients COVID signalent une altération de leur odorat ou de leur goût, contre 18% des patients non-COVID (6).

Enfin, il est important de mentionner qu'à l'heure actuelle, une seule étude a mesuré l'odorat de patients COVID à l'aide de tests objectifs validés (11). Ceci est particulièrement important compte tenu du fait que l'auto-évaluation de l'odorat n'est pas corrélée à la fonction olfactive mesurée. Cette étude a montré que 98% des patients COVID présentent une dysfonction olfactive, avec 58% des patients anosmiques. En revanche, d'après les questionnaires, seuls 35% des patients décrivaient une perte de l'odorat ou du goût (11). Cette différence entre l'évaluation subjective et objective reflète probablement la sous-estimation bien connue des troubles de l'odorat au sein de la population générale.

#### CARACTÉRISTIQUES DES TROUBLES OLFACTIFS LIÉS AU COVID-19

Comme décrit plus haut, l'apparition d'une anosmie brutale isolée, sans plainte d'obstruction nasale associée est fortement évocatrice d'une infection par le SARS-CoV-2 (9).

Par ailleurs, il s'agit souvent de perte sévère, puisqu'une majorité des patients décrit une anosmie (9,11).

De plus, les plaintes d'anosmie surviennent assez

tôt dans le décours de la maladie, précédent ou survenant de manière concomitante aux autres symptômes (9). L'anosmie a ainsi été décrite comme étant la plainte initiale dans 35% des cas (10).

La récupération semble assez rapide, puisqu'après en moyenne une semaine, 40% signalent avoir une récupération complète (10). Toutefois, étant donné le peu de recul à l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire le taux d'anosmie persistante.

Par ailleurs il semble que les plaintes d'odorat soient plus fréquentes chez les patients les plus jeunes (9,10). Néanmoins, il est important de rappeler que l'odorat diminue progressivement avec l'âge et que cette perte n'est souvent pas notée par les patients. Il est donc possible que les patients les plus âgés n'aient pas noté une perte olfactive étant donné leur odorat déjà défaillant.

Il est également suggéré par plusieurs études que les troubles olfactifs seraient liés à une sévérité moindre de la maladie (9,11) et seraient plus fréquents chez les patients non hospitalisés (12). Néanmoins, il faut à l'heure actuelle rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats, puisqu'il est bien connu que l'odorat est affecté en cas de maladies chroniques telles que le diabète, ou l'insuffisance rénale. Ces pathologies constituent également des comorbidités incriminées dans les formes les plus sévères du COVID. Il est donc possible que les patients présentant des comorbidités n'aient pas noté une altération de leur odorat si celui-ci était déjà altéré au préalable. Par ailleurs, plusieurs études ont évalué la fréquence des troubles olfactifs sur base d'une revue rétrospective des dossiers médicaux (3,13). S'agissant de patients atteints d'une forme sévère du COVID-19, il est hautement probable et compréhensible que les plaintes respiratoires étaient telles que l'anosmie constituait une préoccupation moindre et n'a donc pas été investiguée.

De plus, quelques auteurs suggèrent que le COVID-19 pourrait se manifester avec pour seul et unique symptôme une anosmie isolée (14). Les patients anosmiques pourraient donc être des porteurs asymptomatiques du SARS-CoV-2 et contribuer ainsi à sa propagation rapide. C'est pourquoi certains recommandent que toute anosmie isolée, d'apparition brutale, sans obstruction nasale et sans autre cause évidente soit, jusque preuve du contraire, considérée comme suspecte de COVID-19 et justifier une mise en quarantaine. Sciensano considère désormais l'anosmie comme symptôme majeur du COVID-19, justifiant à lui seul la réalisation d'un test de dépistage.

#### ODORAT OU GOÛT ?

Dans la quasi-totalité des études, il est rapporté que les patients décrivent des plaintes olfactives et/ou gustatives. Il est ici important de rappeler qu'il existe au sein de la population une confusion fréquente

entre l'odorat et le goût. En effet, il est fréquemment observé lors des consultations spécialisées d'odorat que la plupart des patients décrivent une perte d'odorat et de goût. Néanmoins, après évaluation objective, il apparaît qu'une grande majorité des patients présente un trouble olfactif isolé, sans atteinte associée du goût. Cela s'explique par le fait que l'arôme et la flaveur des aliments sont déterminés en grande partie par l'odorat rétronasal, c'est-à-dire que les molécules aromatiques ou odorantes provenant de la cavité buccale remontent vers le naso-pharynx puis vers la fente olfactive, où elles stimulent les récepteurs olfactifs. Le goût quant à lui consiste uniquement en la perception des saveurs fondamentales : le sucré, le salé, l'acide, l'amer et l'umami.

Dans le cadre du COVID, il semble que la majorité des cas décrits comme troubles de l'odorat et du goût, soient essentiellement des troubles de l'odorat puisque la plupart des patients restent capables de différencier les saveurs fondamentales (sucré, salé, acide, amer) (7).

#### MÉCANISMES

Différents mécanismes peuvent potentiellement expliquer l'anosmie liée au COVID. Contrairement aux autres anosmies infectieuses, l'anosmie liée au COVID est indépendante de la congestion nasale. Par analogie à ce qui est connu pour les troubles olfactifs d'origine post-infectieuse, les mécanismes possibles sont (1) une atteinte périphérique des voies olfactives ou (2) une atteinte des structures olfactives centrales.

L'atteinte périphérique est supportée par le fait qu'une majorité des patients présente une récupération rapide de l'odorat. Par ailleurs, il a été démontré que certaines cellules de la muqueuse nasale et des cellules spécifiques du neuroépithélium olfactif (les cellules sustentaculaires et les cellules basales), expriment les molécules ACE2 et TMPRSS2, qui sont considérées comme les portes d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules (15). Le virus semble donc avoir un tropisme pour la muqueuse nasale et la muqueuse olfactive en particulier.

Il est également possible que les structures olfactives centrales soient atteintes par le SARS-CoV-2 puisque ce virus est également associé à des atteintes neurologiques. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV, un coronavirus précédent et dont le SARS-CoV-2 est très proche, est capable de migrer, à partir des fosses nasales vers le bulbe olfactif via les neurones olfactifs sensoriels (16).

#### QUELLE PRISE EN CHARGE ?

À l'heure actuelle, nous disposons de peu de recul quant au taux d'anosmie persistante liée au COVID-19. Bien qu'il semble que la majorité des patients récupère rapidement l'odorat, il est possible

que d'autres gardent une anosmie persistante.

L'odorat est souvent considéré comme un sens peu important. Néanmoins, il remplit des fonctions essentielles et influence notre comportement alimentaire et social et permet de détecter les dangers potentiels dans notre environnement. Il est clairement établi que l'anosmie est associée à une diminution de la qualité de vie, parfois même à de la dépression, à des troubles alimentaires et à un risque accru d'accidents domestiques. Etant donné l'impact important de l'anosmie sur la qualité de vie et l'incertitude pronostique de l'anosmie liée au COVID-19, nous estimons qu'une prise en charge adéquate doit être proposée aux patients.

Si les corticoïdes par voie orale ont démontré leur efficacité chez les patients atteints d'anosmie post-infectieuse, ceux-ci sont actuellement à proscrire chez les patients COVID-19 en phase aigüe étant donné le manque de donnée actuelle quant à leur innocuité, comme le recommande l'OMS. Toutefois, la question se pose de leur utilité à distance de l'infection.

Le traitement qui doit être recommandé aux patients est le *training olfactif*. Ce traitement consiste en un entraînement régulier et structuré de l'odorat. Il est demandé aux patients de sentir 4 odeurs différentes, 2x/j durant plusieurs semaines. Ce traitement n'a aucun effet secondaire et améliore significativement les chances de récupération des patients atteints d'anosmie post-infectieuse, comme démontré dans une méta-analyse (17). Il est également conseillé d'administrer aux patients de la Vitamine A intranasale. Des suppléments alimentaires tels que l'acide alpha-lipoïque et les Omega-3 peuvent également être proposés, même si les preuves d'efficacité sont plus limitées.

## RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Etant donné la charge virale élevée au niveau des voies respiratoires supérieures et en particulier au niveau du nez, les ORL sont particulièrement exposés au risque de transmission lié au SARS-CoV2. Ceci est d'autant plus vrai que de nombreux

actes ORL (nasofibroscopie, trachéotomie, chirurgie endoscopique des sinus...) peuvent générer une aérosolisation des particules virale.

Lors de la consultation ORL, alors que la nasofibroscopie souple est un examen réalisé en routine, il est actuellement recommandé de ne réaliser cet examen que lorsqu'il s'avère indispensable. Par ailleurs, l'examen ORL doit être réalisé avec l'équipement de protection adéquat : masque FFP2, gants, visière, surblouse. De plus, après tout acte aérosolisant dans une pièce close, il est recommandé de laisser un temps minimal de 3h entre deux patients ou d'avoir recours à un décontaminateur d'air de type *plasma air* afin de réduire ce délai.

En salle d'opération, outre le dépistage pré-opératoire systématique et l'utilisation de matériel de protection adéquat, les techniques les plus aérosolisantes (i.e. utilisation du microdébrideur) sont actuellement déconseillées.

## CONCLUSION

Le tableau ORL du COVID-19 semble dominé par les plaintes d'anosmie, rapportées chez de nombreux patients. Même si l'anosmie est un symptôme fréquent des IVRS, l'apparition d'une anosmie isolée brutale et sans obstruction nasale associée est hautement évocatrice de COVID-19 en cette période pandémique. Les experts dans le domaine de l'olfaction estiment donc que ce symptôme devrait être inclus dans la liste de symptômes fréquents repris par l'OMS. En Belgique, l'anosmie aiguë est désormais considérée comme symptôme majeur du COVID-19 et justifie la réalisation d'un test de dépistage. Par ailleurs, l'apparition d'une anosmie brutale isolée doit justifier l'utilisation d'équipements de protection adéquats et un respect strict des mesures de distanciation sociale et de quarantaine.

Enfin, les procédures ORL constituant des gestes à risque, il est important de les limiter et de prendre les mesures de protection adéquates, tant pour la sécurité des patients que celle des médecins.

## RÉFÉRENCES

1. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatonski T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; Apr 18;1-13. doi: 10.1007/s00405-020-05968-y
2. Wan Y, Cao S, Fang Q, Wang M, HUang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell's palsy: a case report. preprint available at Research Square 2020.
3. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological manifestations of Hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study medRxiv. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
4. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, *et al.* Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. medRxiv. 2020; 03.23.20041889; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041889>.
5. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020; Mar 26;ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330
6. Available from <https://COVID.joinzoe.com/post/research-update-april-1-2020>.
7. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2020; Apr 11. doi: 10.4193/Rhin20.116.
8. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati RD, *al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the Coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European Study. *Eur Ann Otorhinolaryngol* 2020; Apr 6;1-11. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
9. Haehner A, Draef J, Draeger S, K. dW, Hummel T. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. Preprint available at medRxiv. 2020 ;
10. Beltran-Corbellini A, Chico-Garcia JL, Martinez-Poles J, Rodriguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gomez-Corral J, *et al.* Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020; Apr 22. doi: 10.1111/ene.14273.
11. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; Apr 17. doi: 10.1002/alr.22587.
12. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; Apr 24. doi: 10.1002/alr.22592.
13. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl).* 2020; 7:91-6.
14. Heidari F, Karimi E, Firouzifard M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M, *et al.* Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020; Apr 22. doi: 10.4193/Rhin20.140.
15. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Landis BN, Carleton A, I. R. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. Preprint available at BioRxiv. 2020;
16. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82:7264-75.
17. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology.* 2017; 55:17-26.

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Service d'Otorhinolaryngologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

<sup>2</sup>Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. CAROLINE HUART

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Otorhinolaryngologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

# L'épidémie de SARS-CoV-2 en Afrique Sub-Saharienne, questions, craintes et espoir

Ella Larissa Ndoricyimpaye<sup>a,c</sup>, Joseph Tuyishimire<sup>b,e</sup>, Sophie Vanwambeke<sup>b</sup>, Léon Mutesa<sup>d</sup>, Elias Nyandwi<sup>e</sup>, Nadine Rujeni<sup>c</sup>, Jean-Paul Coutelier<sup>a</sup>

## The SARS-CoV-2 pandemic in Sub-Saharan Africa, Questions, fears, and hopes

The frequency of confirmed cases, along with subsequent deaths due to SARS-CoV-2 pandemic, appears to be lower in developing countries, especially Sub-Saharan Africa. This is most probably due to the delayed epidemic outbreak in this part of the world, where several local elements may modify the epidemic's course. Indeed, the less favorable socio-economic conditions associated with promiscuity, along with health services already stretched to the utmost by several other diseases, as well as the frequency of aggravating diseases in some countries may at times induce a difficult health situation where it is difficult to be properly prepared in order to correctly respond to the outbreak. On the other hand, the populations' age pyramid, as well as their potential genetic traits and co-infections' immuno-regulatory mechanisms could effectively decrease the infection's severity. To lessen the direct and indirect impacts of the epidemic in these countries, it is crucial to strengthen their diagnostic and treatment capacities, using a thorough scientific analysis of local risk factors most likely to be improve our understanding of this pandemic.

### KEY WORDS

Africa, epidemiology, genetic factors, immune microenvironment

Les fréquences de cas détectés d'infection et de décès consécutifs à l'épidémie d'infection par SARS-CoV-2 semblent moins élevées en Afrique sub-saharienne. Cette situation correspond probablement à un démarrage plus tardif de l'épidémie sur le continent. Cependant, certains éléments propres à cette région du monde pourraient influencer son cours. Les conditions socio-économiques moins favorables et la promiscuité qui y est associée, la situation difficile des services de santé pour répondre à l'épidémie, ainsi que la fréquence dans certains pays d'affections aggravantes pourraient entraîner une situation sanitaire particulièrement difficile. Inversement, la pyramide des âges, de potentielles caractéristiques génétiques et les effets immuno-régulateurs d'infections courantes concomitantes pourraient avoir pour conséquence une sévérité moins importante de cette infection. Afin de limiter l'impact direct et indirect de l'épidémie dans ces pays, il est très important de renforcer leur capacité de diagnostic, de prise en charge des patients et d'analyse scientifique des facteurs de risque locaux.

### Que savons-nous à ce propos ?

- La fréquence d'infections et de décès liés au COVID-19 rapportée est moins élevée dans les pays d'Afrique sub-saharienne

### Que nous apporte cet article ?

- Des facteurs aggravants pourraient y rendre les conséquences de l'épidémie plus sévère, tandis que d'autres facteurs pourraient au contraire apporter une certaine protection à leur population.

### What is already known about the topic?

- The frequency of COVID-19-detected cases and deaths appears to be lower in Sub-Saharan African countries.

### What does this article bring up for us?

- Both local aggravating and protecting factors are likely to modulate the epidemic's course in Sub-Saharan Africa.

L'épidémie d'infection au coronavirus SARS-CoV-2 ou COVID-19 a démarré fin 2019 en Chine, la date et le lieu exacts de ses débuts étant encore sujet à controverse. De là, elle s'est rapidement étendue sur tous les continents mais surtout aux Etats-Unis d'Amérique qui en sont devenus l'épicentre avec plus d'un million de cas détectés fin avril, et à l'Europe, d'abord en Italie, puis en Espagne, en France, en Belgique et en Grande-Bretagne. À cette date, si aucun continent, voire aucun pays n'a été épargné, on peut cependant noter de fortes différences de taux d'infection et de taux de mortalité, que ce soit en rapport au nombre d'infections décelées ou au nombre d'habitants. Le Tableau 1 reprend quelques chiffres publiés au 30 avril par l'Université John Hopkins (1). On constate que le nombre de cas détectés par rapport à la population est particulièrement élevé dans les pays européens et nord-américains (le Canada ayant des statistiques semblables aux Etats-Unis d'Amérique) et au contraire très bas dans les pays d'Afrique sub-saharienne. Il est relativement bas en Asie, à l'exception de la province de Hubei d'où est partie l'épidémie et qui présente une incidence de cas détectés d'infection de 115,14 par 100000 habitants. Dans les pays d'Afrique du Nord, et en Afrique du Sud, cette fréquence est proche de celle des pays asiatiques. De telles différences peuvent certainement s'expliquer en partie par des politiques de détection et de rapportage différentes au sein des populations, et surtout par des capacités de tests et des mesures de confinement très divergentes. Ainsi, Sao Tomé ne rapporte aucun cas d'infection mais ne dispose d'aucune capacité de les tester. En République Démocratique du Congo (RDC), les échantillons de patients suspects à Lubumbashi doivent être envoyés à Kinshasa (Pierre Duez, communication personnelle). Le taux de test et de rapportage affecte de façon très directe le taux de fatalité observé, avec un rapport défavorable dans les pays testant moins et/ou recensant plus largement les décès. Le nombre de cas détectés par pays est présentés dans la Figure 1. Très vraisemblablement, les possibilités de suivre l'évolution de l'épidémie en dehors de centres urbains relativement bien équipés est très réduite. D'autres pays, par contre disposent de meilleures capacités de tests, tout en n'enregistrant pas nécessairement de fréquence beaucoup plus élevée d'infection. C'est le cas notamment du Rwanda où plus de 30 000 personnes comprenant des cas à haut risque (par exemple, histoire récente de voyage dans les pays hautement infectés) de toutes les provinces rwandaises ont été testées depuis mi-mars 2020, date de confirmation du premier cas, avec une capacité de test de 1000 à 1300 échantillons par jour. Un total de 247 personnes ont été confirmées positives en fin avril, dont 106 cas guéris, et aucun décès n'a été enregistré (2). La faible fréquence d'infection pourrait s'expliquer par des mesures de confinement strict qui ont été prises

dès la confirmation du premier cas positif, la mise en quarantaine de tous les passagers en provenance des zones à risque, ainsi que la grande capacité de traçabilité. Un test massif de la population, utilisant la méthode de pooling, a été lancé en mai (L. Mutesa, publication en préparation).

Par ailleurs, le nombre de décès par 100 000 habitants reflète cette différence entre pays industrialisés d'Europe et d'Amérique du Nord, et pays du Sud, en particulier d'Afrique Sub-Saharienne. On peut estimer qu'un certain nombre de décès dans ces pays auront été attribués à d'autres causes infectieuses, les symptômes de l'infection par le virus SARS-CoV-2 pouvant en être très proches. D'autre part, il n'est pas certain que les chiffres réels de décès dus au COVID-19 soient rapportés avec exactitude par les autorités sanitaires de tous les pays, surtout par manque de capacité de dépistage par test PCR. L'inclusion ou pas dans ces chiffres des cas suspectés mais non testés, et des décès hors des hôpitaux peut générer des différences potentiellement importantes qui sont délicates à corriger à ce stade de l'épidémie. Cependant les différences très importantes entre régions du monde, combinées à une homogénéité relative entre pays voisins, dans un contexte où l'attention des cliniciens est portée sur ce diagnostic reflètent probablement une différence réelle. Une conclusion ferme sur les différences dans les indices décrivant les différences entre les épidémies des pays devra attendre que les chiffres soient clarifiés.

En dehors de raisons liées à la logistique et à l'organisation, plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces différences. Il est tout d'abord certain que l'épidémie est à des stades de progression différents dans les différentes régions du monde. Une analyse du risque d'importation du virus dans les différents pays africains depuis la Chine a montré que les pays africains les plus susceptibles de voir démarrer rapidement l'épidémie étaient l'Egypte, l'Algérie et l'Afrique du Sud (3). Cependant, il semble que les premiers patients atteints de COVID-19 recensés en Afrique provenaient de différents pays européens autant que de Chine. Les premiers cas d'infection ont été rapportés fin février - début mars dans un nombre important de pays d'Afrique (Egypte : 14 février ; Algérie : 25 février ; Maroc et Sénégal : 2 mars ; Afrique du Sud : 5 mars ; Maroc : 10 mars ; Rwanda : 14 mars), alors qu'ils sont apparus un mois plus tôt en Europe (France : 24 janvier ; Allemagne : 27 janvier ; Italie : 28 janvier ; Espagne : 31 janvier ; Royaume-Uni : 31 janvier ; Belgique : 4 février ; Pays-Bas : 27 février). La progression globale de l'épidémie est présentée en Figure 2. Combinée aux politiques de détection différentes, ce retard dans le démarrage de l'épidémie est certainement un des principaux facteurs pouvant expliquer les différences de fréquence de cas détectés à une date précise. Il peut aussi entrer en compte dans les différences

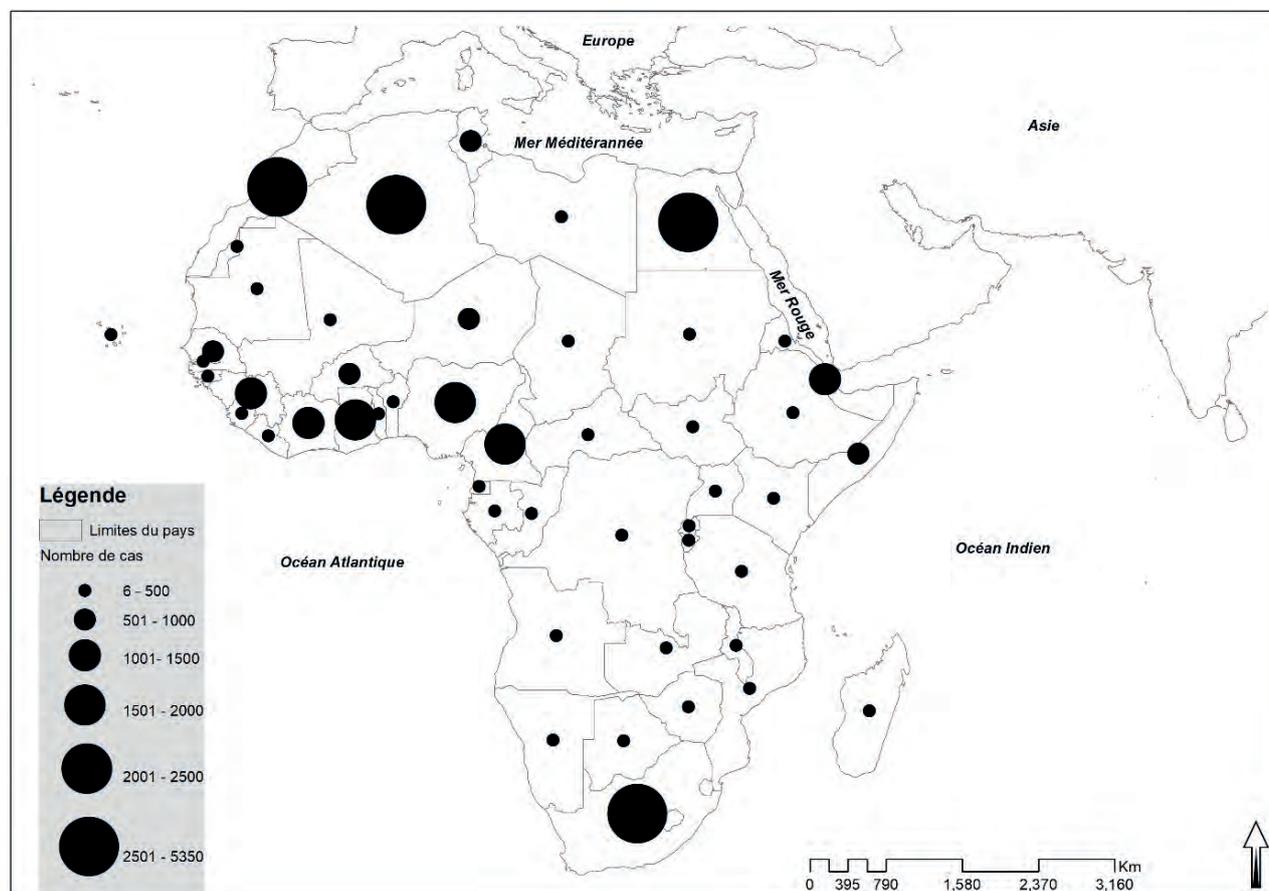
**TABEAU 1. Statistiques de l'épidémie de COVID-19 au 30 avril 2020**

	Incidence cas détectés <sup>a</sup>	Taux de mortalité <sup>a</sup>	Taux de fatalité <sup>b</sup>
Chine	5,83	0,32	5,52
Japon	11,14	0,34	3,05
Italie	339,82	46,26	13,61
Espagne	456,50	54,63	11,97
France	256,30	37,35	14,57
Belgique	418,64	66,46	15,88
Allemagne	194,56	7,90	4,06
Norvège	142,73	3,87	2,71
USA	323,27	19,04	5,89
Equateur	141,32	5,10	3,61
Maroc	11,98	0,46	3,84
Nigeria	0,94	0,03	3,00
RDC	0,64	0,03	5,42
Rwanda	1,88	0,00	0,00
Tanzanie	0,80	0,03	3,33
Afrique du Sud	9,52	0,17	1,82
Haïti	0,71	0,07	9,88

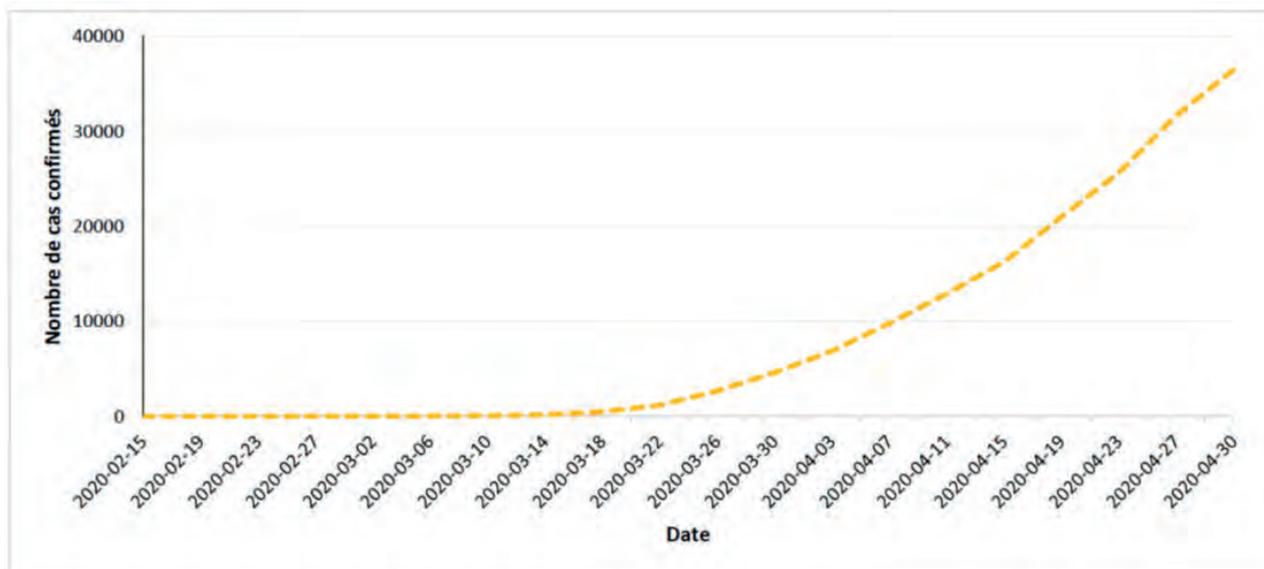
a par 100000 habitants

b % décés par rapport aux cas détectés

**FIGURE 1 Nombre de cas de COVID-19 en Afrique au 30 avril 2020 (source : Coronavirus Resource Center, John Hopkins University of Medicine, Baltimore, MD, USA)**



**FIGURE 2. Nombre cumulé de cas de COVID-19 sur le continent africain jusqu'au 30 avril 2020, lissé sur une période de quatre jours.**  
(source : Coronavirus Resource Center, John Hopkins University of Medicine, Baltimore, MD, USA)



de mortalité, celle-ci présentant un décalage dans le temps par rapport à la détection. Il a initialement été proposé que les conditions environnementales présentes en Afrique subsaharienne, telles que la température ou l'humidité n'étaient pas favorables à la propagation du virus. Wuhan, d'où est partie l'épidémie jouit d'un climat tempéré, avec des températures assez froides de décembre à février relativement proches de celles rencontrées en Europe ou en Amérique du Nord et différentes de celles rencontrées dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne. Cependant, à ce jour, il n'a pas été établi que ces différences climatiques et météorologiques pouvaient jouer un rôle important dans l'évolution de l'épidémie. Ainsi, Guayaquil en Équateur est une des villes les plus touchées par l'épidémie, avec plus d'un mort par 100 000 habitants début avril, alors que son climat est chaud et humide. Par ailleurs, les conditions de promiscuité rencontrées dans des quartiers de bon nombre de grandes cités devraient au contraire favoriser la propagation de virus. Si certains pays, comme le Rwanda, ont imposé un confinement de la population relativement strict, dans beaucoup d'autres, et en particulier dans les quartiers où la situation socio-économique est défavorable, il est difficile d'empêcher des contacts étroits entre individus et donc une circulation plus facile du virus. Les dynamiques temporelles des mouvements de population pourraient affecter également la circulation du virus. Ainsi d'une façon générale, les Rwandais se déplacent moins durant la période de janvier à mai, suite aux festivités de fin d'année, à la rentrée scolaire et à la reprise des activités agricoles. Les mouvements s'intensifient à nouveau généralement vers le mois de juin avec la fin des récoltes et le début de la saison sèche, ce qui pourrait alors affecter la transmission.

Des différences au niveau du virus pourraient également impliquer des différences de réponse des individus infectés. Le séquençage d'isolats de virus en Chine a révélé non seulement un taux de mutation important du virus, notamment au niveau de sa glycoprotéine Spike, mais aussi des variations importantes de répllication et d'effets cytopathiques liés à ces mutations (4). Ces mutations pourraient être responsables de capacités pathogènes différentes. Cependant, les premiers cas d'infection observés dans différents pays africains qui rapportent actuellement un faible nombre de décès ayant leur origine de pays différents, l'hypothèse que des mêmes variants de virus peu pathogènes en aient été responsables n'est actuellement pas étayée. Des études ultérieures de phylogénétique et de séquençage complet du génome viral présent sur le continent Africain pourront clarifier cette possibilité. L'évolution de l'épidémie dans les pays du Sud pourrait aussi dépendre de critères génétiques humains et démographiques. Le récepteur du virus a été identifié comme étant l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (5). Des allèles différents de cette enzyme pourraient conduire à des susceptibilités différentes des individus qui les expriment (6). De plus, l'expression d'ACE2 est contrôlée par l'ACE1 qui présente elle-même un polymorphisme. L'allèle D d'ACE1 est associé à une expression réduite d'ACE2. Sa fréquence plus importante dans certaines populations pourrait y expliquer une prévalence moindre du COVID-19 (7). Par ailleurs, pour pénétrer dans une cellule, la protéine Spike du virus doit être activée par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) (5). Ici aussi, des allèles différents de TMPRSS2 pourraient être responsables de susceptibilités

différentes à développer des formes graves de la maladie (8). Toutefois, si des différences de fréquence des variants de ces protéines ont pu être mises en évidence entre les populations asiatiques et européennes, les données manquent encore en ce qui concerne les populations africaines.

Par ailleurs, il est observé que la susceptibilité de développer une forme grave de COVID-19 est liée à l'âge, sans qu'il soit encore formellement établi si cette différence est liée à des différences d'expression des protéines impliquées dans l'entrée du virus dans sa cellule cible. Cependant, quelque soit la raison de cette différence, les populations des pays du Sud, en particulier en Afrique, étant plus jeunes que celles des pays européens, on peut s'attendre à une fréquence relativement moins élevée de formes sévères dans ces pays.

Par contre, certains autres facteurs de risque pourraient avoir une influence négative. C'est ainsi que des co-morbidités comme l'hypertension et le diabète augmentent la probabilité de développer une forme sévère de la maladie. Dans certains pays, comme Haïti, où l'hypertension touche une partie particulièrement importante de la population (9), ces facteurs pourraient être responsables d'une fréquence plus élevée de cas sévères de COVID-19. Ces mêmes facteurs, associés à des conditions socio-économiques défavorables semblent ainsi être responsables de la surmortalité observée aux Etats-Unis dans la population afro-américaine (10).

La réponse immunitaire est bien entendu un élément essentiel qui déterminera l'issue d'une infection. La protection à long terme contre une infection virale dépend principalement de la production d'anticorps neutralisants. Chez l'homme, la maturation de la réponse anticorps qui conduit à la sélection des anticorps neutralisants prend en général environ deux semaines. Elle est précédée d'une production d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux mais qui ne le neutralisent pas nécessairement. Dans le cas du SARS-CoV-2, des anticorps neutralisants sont détectés 10 à 15 jours après l'infection (11). Plus tôt dans le déroulement de l'infection, certains virus, dont des coronavirus, induisent une activation polyclonale des lymphocytes B, conduisant à la production d'anticorps correspondant au répertoire immunitaire de leur hôte présent au moment de cette infection. En fonction de l'environnement infectieux des populations, qui peut fortement différer entre les pays du Nord et ceux du Sud, et des cross-réactivités entre antigènes de différents agents infectieux, il n'est donc pas impossible que des anticorps potentiellement neutralisants puissent influencer localement le déroulement d'une infection. Dans le cas du SARS-CoV-2, une cross-réactivité a été détectée avec le SARS-CoV, mais elle semble impliquer des anticorps non neutralisants, dont il n'est pas certain qu'ils ne pourraient pas au contraire favoriser une réinfection par ce virus (12).

Le micro-environnement immunitaire qui détermine la capacité d'un hôte à répondre de manière appropriée à une infection est profondément affecté par les différents agents infectieux que cet hôte a rencontrés. Le VIH par exemple entraîne une immunosuppression profonde lorsqu'il n'est pas traité. Actuellement, les rares études qui ont analysé le déroulement de l'infection par SARS-CoV-2 chez des patients infectés par le VIH n'ont pas montré de différences avec les autres patients. Cependant, il s'agissait d'études effectuées en pays industrialisés, chez des patients le plus souvent traités et les anti-retroviraux ont déjà montré des effets positifs contre le COVID-19 en clinique. L'évolution du COVID-19 chez des patients infectés par le VIH et non traités, plus nombreux dans les pays en développement, n'est pas connue.

Par ailleurs, plusieurs hypothèses qui pourraient être évoquées pour expliquer les mécanismes pathogènes menant aux cas sévères de COVID-19 devraient être explorées. De manière générale, les réponses immunitaires se différencient en fonction du type d'organisme infectieux qu'elles doivent combattre. Des réponses de type Th1, caractérisées par la sécrétion de cytokines inflammatoires comme l'interféron-gamma et par l'activation de cellules ayant une forte activité cytolytique (cellules *natural killer*, lymphocytes T cytolytiques) s'observent lors d'infections par des agents infectieux intracellulaires, qu'ils soient bactériens, parasitaires ou viraux, comme les coronavirus (13). À l'inverse, des parasites extra-cellulaires, de type helminthes, induisent des réponses de type Th2, caractérisées par la sécrétion de cytokines comme les interleukines 4, 5 et 13. Ces deux types de réponse sont mutuellement inhibiteurs. Dès lors, une infection par des helminthes pourrait diminuer les réponses immunitaires Th1 dirigées contre le SARS-CoV-2 et donc moduler le déroulement de l'épidémie par ce virus dans les pays où les infections parasitaires sont fréquentes.

Il a par ailleurs été proposé que les granulocytes neutrophiles pouvaient jouer un rôle pathogène dans les cas sévères de COVID-19. Le recrutement et l'activation de ces granulocytes neutrophiles dépend de la voie d'activation Th17 du système immunitaire et en particulier de la sécrétion d'interleukine 17. La différenciation des lymphocytes T auxiliaires vers cette voie Th17 dépend de la stimulation conjointe par de l'interleukine 6, dont les niveaux sont fortement élevés chez les patients atteints de COVID-19, et de *Tumor Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ) dont la sécrétion est stimulée lors de la phagocytose de cellules en apoptose par des cellules immunitaires innées, les coronavirus pouvant induire l'apoptose des cellules qu'ils infectent. Il serait donc intéressant de savoir si cette voie d'activation Th17 est impliquée dans le COVID-19. Les infections par helminthes inhibant cette voie d'activation Th17 (14), elles pourraient

également avoir un effet protecteur contre les cas sévères de COVID-19 par ce mécanisme.

Les mécanismes immunitaires régulateurs peuvent également jouer un rôle important dans la protection contre les immunopathologies induites dans le décours d'infections. Ainsi, les cas sévères de paludisme, résultant d'une réponse pro-inflammatoire excessive, s'accompagnent d'une diminution très importante du TGF- $\beta$  (résultats non publiés) qui est aussi une cytokine anti-inflammatoire. L'hypothèse des « vieux amis » propose que l'exposition régulière à des agents infectieux peu pathogènes, y compris certains helminthes induit la stimulation de mécanismes immuno-régulateurs (lymphocytes T régulateurs, interleukine-10, TGF- $\beta$ ) qui protégeraient contre les pathologies inflammatoires (15). Il serait donc important de déterminer si les populations des pays en développement, soumises au contact fréquent d'agents infectieux, pourraient être protégées contre les cas sévères de COVID-19 par de tels mécanismes.

En conclusion, la question de l'évolution de l'épidémie de SARS-CoV-2 dans les pays d'Afrique Sub-Saharienne, où elle se développe avec un certain retard, reste posée. Les conditions socio-économiques et les capacités limitées des services de santé de certains de ces pays, notamment en capacité de diagnostic de l'infection et en moyens thérapeutiques comme les respirateurs, font craindre que cette épidémie n'y ait des conséquences plus dramatiques encore que dans le reste du monde. Par contre, certains éléments relatifs à la démographie de ces populations, à certaines caractéristiques génétiques et à l'exposition à des co-infections qui pourraient être protectrices permettent un espoir relatif. Des études génomiques pourront informer si certaines caractéristiques génétiques contribuent au faible taux de mortalité observé. Il n'en reste pas moins certain qu'il est important et urgent d'apporter à ces pays le soutien dont elles ont besoin pour le suivi de cette crise sanitaire majeure.

## RÉFÉRENCES

1. Coronavirus Resource Center, John Hopkins University of Medicine, Baltimore, MD, USA.
2. Rwanda Ministry of Health, 2020: Accessed on 30th April 2020. <https://www.moh.gov.rw>
3. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle P-Y *et al.* Preparedness and vulnerability of African countries against importation of COVID-19: a modelling study. *Lancet.* 2020; 395 (10227): 871-877.
4. Yao H, Lu X, Chen Q, Xu K, Chen Y, Cheng L *et al.* Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020; doi.org/10.1101/2020.04.14.20060160.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271-280.
6. Gibson WT, Evans DM, An J, Jones SJM. ACE 2 coding variants: a potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. *medRxiv.* 2020; doi.org/10.1101/2020.04.05.026633.
7. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta.* 2020; 505:192-193.
8. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *medRxiv.* 2020; doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878.
9. Jean-Charles RR. Challenges in hypertension: the Haiti experience. *J Clin Hypertension.* 2014;16 (2): 97-98.

10. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 458–464.
11. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S *et al.* Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 1 patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020; doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365.
12. Lv H, Wu NC, Tsang OT-Y, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS *et al.* Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *medRxiv.* 2020; doi.org/10.1101/2020.03.15.993097.
13. Thirion G, Coutelier J-P. Production of protective gamma-interferon by natural killer cells during early mouse hepatitis virus infection. *J gen Virol.* 2009; 90 (2): 442-447.
14. Anuradha R, Munisankar S, Dolla C, Kumaran P, Nutman TB, Babu S. Parasite antigen-specific regulation of Th1, Th2 and Th17 responses in *Strongyloides stercoralis* infection. *J Immunol.* 2015; 195 (5): 2241-2250.
15. Rook GAW, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut.* 2005; 54 (3): 317-320.

---

## AFFILIATIONS

a : Unité de Médecine expérimentale, de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Belgique

b : Georges Lemaître centre for Earth and Climate research, Earth & Life Institute, Université catholique de Louvain, Belgique

c: School of Health Sciences, University of Rwanda, Kigali, Rwanda

d: Centre for Human Genetics, School of Medicine and Pharmacy, College of Medicine and Health Sciences, University of Rwanda, Kigali, Rwanda

e: GIS & RS Training and Research Centre, University of Rwanda, Kigali, Rwanda

## CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-PAUL COUTELIER

SSS/DDUV – ICP

Avenue Hippocrate 75/bte B1.74.05

B- 1200 Woluwe-Saint-Lambert

Belgique

Tel : +32 2 7647437

jean-paul.coutelier@uclouvain.be

# Immunité et COVID-19 : état des lieux, vers une médecine de précision ?

Thomas Planté-Bordeneuve<sup>1</sup>, Antoine Froidure<sup>1,2</sup>, Charles Pilette<sup>1,2</sup>

## Immunity and COVID-19: On the path towards precision medicine?

COVID-19, which is caused by the SARS-CoV-2 virus, induces in 5 to 15% of cases a severe phenotype with bilateral pneumonia, sometimes complicated by an acute respiratory distress syndrome and respiratory failure. Patients present with lymphopenia and possibly neutrophilia, which are of prognostic relevance. In addition, some patients develop immune overactivation, which is associated with a cytokine storm and a poor prognosis. Although the underlying mechanisms remain poorly understood, the virus' ability to escape immune mechanisms could play an important role. An improved understanding of the disease immunopathology should help defining a precision medicine to treat COVID-19 patients based on predictive (or early) biomarkers of severity.

### KEY WORDS

COVID-19, immunopathology, immune activation, ARDS

Le COVID-19 est une pathologie liée au SARS-CoV-2 induisant (dans 5 à 15% des cas) dans sa forme sévère une pneumonie bilatérale pouvant se compliquer d'un ARDS et d'une insuffisance respiratoire aigüe. Les patients atteints présentent une lymphopénie et éventuellement une neutrophilie qui ont une valeur pronostique. De plus, certains sujets développent une dérégulation du système immunitaire avec un état hyperinflammatoire associé à un « orage cytokinique » et un pronostic péjoré. Bien que les mécanismes sous-jacents soient encore mal compris, l'échappement aux mécanismes immunitaires innés par les coronavirus pourrait jouer un rôle important. La compréhension de l'immunopathologie de cette maladie devrait aider à définir une médecine de précision pour traiter les malades COVID-19 en fonction de biomarqueurs prédictifs (ou précoces) de sévérité.

Depuis sa mise en évidence en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine (1), le virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie à Coronavirus (*Coronavirus Disease 2019* - COVID-19) a contaminé plus de 4 millions d'individus à travers le monde, causé la mort de presque 300000 personnes et affecté notre quotidien de manière inédite (2). Ce virus à acide ribonucléique (ARN) fait partie du genre  $\beta$ -Coronavirus de la famille Coronaviridae, tout comme le virus *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003 et le *Middle Eastern Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV à l'origine du MERS (3-5) et peut se transmettre de façon interhumaine (6). Similairement au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est capable de se lier via sa protéine spike (S) à l'*Angiotensin Conversion Enzyme 2* (ACE2) (7) fortement exprimée par les cellules épithéliales respiratoires, depuis la muqueuse nasale (8, 9) jusqu'au niveau bronchique et alvéolaire, ou ACE2 est surtout exprimé par les pneumocytes de type 2 (9-12) et les cellules endothéliales (9, 12) ainsi que les macrophages.

Bien que la majorité des patients développent une forme légère ou modérée du COVID-19, caractérisée par de la fièvre, des myalgies, de la toux, de la fatigue et une atteinte respiratoire modérée (13, 14), une minorité développera une forme plus sévère ou critique, se traduisant par une pneumopathie bilatérale, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (14-16). D'importantes anomalies de l'hémogramme ainsi que la production de cytokines inflammatoires reflètent l'impact du virus sur le système immunitaire des patients (1, 17, 18). Nous proposons une revue de la littérature des modifications immunitaires liées au COVID-19. En plus de nous permettre de mieux comprendre la maladie, certaines de ces modifications constituent des pistes thérapeutiques.

## RECONNAISSANCE PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Nos connaissances actuelles des interactions entre le SARS-CoV-2 et le système immunitaire sont limitées. Néanmoins, il utilise probablement certains mécanismes d'évasion communs à la famille des Coronavirus afin de se répliquer plus efficacement. Les virus à ARN peuvent être reconnus via des *pattern recognition receptors* (PRR) qui détectent leur ARN simple ou double brin et déclenchent les défenses antivirales en induisant la sécrétion d'interférons (IFN) de type I/III, de *Tissue Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$ , ou d'interleukine (IL)-18 (19). Les Coronavirus sont capables de retarder l'activation de ces mécanismes de défense en empêchant leur identification par les PRR et en inhibant leur signalisation ou celle de l'interféron. Les formes fatales du SARS présentent des niveaux d'IFN-I élevés et les cellules infectées par le virus sécrètent cette cytokine de façon retardée (20, 21) laissant présager un rôle dans le développement de la maladie. L'interaction entre Coronavirus et récepteur de l'IFN a été étudiée sur des souris mutées pour le récepteur de l'IFN-I (IFN $\alpha\beta$ R) instillées avec une variante du SARS (21). Il n'est cependant pas encore clair dans quelle mesure ces résultats pourraient s'appliquer au CoV-2. Les données actuelles suggèrent un défaut de sécrétion d'IFN-I chez les patients sévères mais des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir son rôle (22, 23).

## L'ORAGE CYTOKINIQUE

Tout comme le SARS ou le MERS, les formes graves de COVID-19 sont associées à un statut hyperinflammatoire avec des concentrations sériques et alvéolaires élevées de nombreuses cytokines inflammatoires dont l'interleukine ((IL)-2, l'IL-6, l'IL-10 et le TNF- $\alpha$  ainsi que de chimiokines comme C-C motif chemokine ligand (CCL)2, CCL3 et CCL10 (1, 24, 25). Comme dans le SARS, cet « orage cytokinique » explique une dégradation de l'état de certains patients après 7-10 jours malgré une baisse

de la charge virale (18). L'étude de modèles murins et des prélèvements (lavage broncho-alvéolaire (LBA) et sang) de patients sévères suggère un rôle primordial des macrophages pulmonaires et extrapulmonaires, capables de sécréter de grandes quantités d'IL-6, TNF et CCL2 (21, 26).

## LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ET LE COVID-19

### LYMPHOPÉNIE ET RÔLE DES LYMPHOCYTES DANS LA PATHOGÉNÈSE

Les lymphocytes peuvent grossièrement être divisés en lymphocytes T auxiliaires (CD4+) influençant la réponse d'autres cellules immunitaires, en lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) impliqués dans la destruction de cellules infectées, en lymphocytes B producteurs d'anticorps et en lymphocytes NK cytotoxiques permettant une réponse rapide contre des agents pathogènes. La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie (1, 15) en lien avec la gravité de la pathologie, les taux totaux de lymphocytes semblant être plus bas chez les patients atteints de formes sévères et chez les patients décédés (1, 17, 27). L'analyse en cytométrie de flux des patients souffrant de COVID-19 démontrent une diminution des lymphocytes NK, B et T CD4+ et CD8+ (17, 28-30) dans le sang et le LBA, et, en particulier des NK et des T chez les patients les plus sévères (26, 29-31). La lymphopénie semble transitoire et dure 2 à 3 semaines (31, 32). Encore mal connus, les mécanismes de cette lymphopénie pourraient impliquer (a) un déficit de production par sidération médullaire, (b) un regroupement des lymphocytes au sein des organes atteints ou des organes lymphoïdes et/ou (c) une destruction de ces cellules par apoptose, effet cytotoxique direct du virus ou par hémophagocytose intramédullaire ou périphérique (e.a. dans le poumon). Les lymphocytes des patients ne semblent pas être infectés par le virus (33). À noter cependant que le virus est capable d'infecter des lymphocytes *in vitro*, sans réplication (34), entraînant leur apoptose. En outre, les cellules myéloïdes des patients COVID-19 expriment p53 (35) et les lymphocytes dans les structures lymphoïdes secondaires Fas (un récepteur de la mort cellulaire programmée), ce qui renforce l'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose de ces cellules immunitaires (36).

Enfin, les lymphocytes T de patients sévères expriment plus de marqueurs d'activation (19) (correspondant à des cellules stimulées par des cellules présentatrices d'antigènes) et de marqueurs d'épuisement tels que NKG2A (29), ce qui pourrait interférer avec leur fonction. Les lymphocytes T de patients COVID possèdent aussi moins de marquage intracellulaire pour l'interféron- $\gamma$ , le granzyme B ou le TNF- $\alpha$  (29) et la population de lymphocytes T multifonctionnels (i.e. exprimant plusieurs cytokines)

est diminuée (37). A contrario, on retrouve chez ces mêmes patients sévères des lymphocytes CD4+ exprimant plus de GM-CSF, une cytokine stimulatrice du système immunitaire (38, 39).

### NEUTROPHILES ET COVID

Les patients atteints de formes sévères du COVID-19 présentent un taux de neutrophiles dans le sang et dans le lavage broncho-alvéolaire majorés par rapport aux malades modérés (26, 29, 40) et le ratio neutrophiles-lymphocytes semble être prédictif de la mortalité (17, 41). Bien que leur rôle dans la pathologie soit encore mal déterminé, ces cellules pourraient être impliquées dans la cascade inflammatoire délétère via leurs *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), des filets constitués de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de molécules inflammatoires et (42). En effet, ces NETs ont été impliqués dans des modèles d'ARDS liés à l'influenza (43) et ont été liés à des cytokines augmentées dans le COVID comme l'IL-1 $\beta$  ou IL-6 ainsi qu'avec des événements thrombotiques (42) dont la fréquence est majorée dans la maladie. Les résultats d'une étude monocentrique suggèrent une corrélation entre la présence de NET et la mortalité liée au COVID-19 (44). De plus, l'exposition de neutrophiles sains à du sérum de patients COVID induisait la production de NET, établissant ainsi un lien potentiel avec la pathologie (44).

### MONOCYTES ET MACROPHAGES

Les macrophages et les monocytes ont été impliqués dans les formes sévères de SARS (5, 45) et l'infiltration du poumon par des macrophages dérivés de monocytes est liée au développement d'une atteinte pulmonaire sévère dans un modèle expérimental (21). L'analyse du BAL de patients infectés par le SARS-CoV-2 a permis de mettre en évidence une perte des macrophages alvéolaires « classiques » (cellules résidentes alvéolaires impliquées dans la défense immunitaire et l'homéostasie pulmonaire) et une majoration de macrophages dérivés de monocytes (MoMa) présentant un profil pro-inflammatoire. Ces derniers produisent plusieurs chimiokines, dont CCL2 qui est impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, créant probablement une boucle de renforcement (19, 26). Au niveau sanguin, les monocytes inflammatoires étaient retrouvés en quantité importante chez les sujets graves.

### LES ANTICORPS ANTI-SARS-CoV-2

Une réponse humorale s'établit rapidement après l'infection par le SARS-CoV-2, avec production d'anticorps IgM, IgA et IgG dans les 2 premières semaines (46, 47). Ceux-ci sont principalement dirigés contre la protéine S (S1 et S2) – bloquant

potentiellement l'interaction avec le récepteur ACE2 ou la fusion des membranes et empêchant la pénétration du virus - et la protéine N (46, 48). Les particularités de la réponse au SARS-CoV-2 sont que (a) la réponse IgG semble aussi précoce que celle en IgM chez certains patients (49), (b) la réponse IgM semble de faible intensité, et notamment moindre que celle en IgA (50, 51). L'importance de ces aspects est cruciale sur le plan du diagnostic sérologique du COVID-19, discuté ailleurs dans cette série d'articles. L'impact de ces anticorps dans la phase aigüe de la maladie est encore mal connu et les premiers résultats publiés sont contradictoires (46, 52). Bien que dans l'immense majorité des cas ces anticorps aident la réponse immunitaire, certaines immunoglobulines pourraient favoriser la pénétration de virus dans les cellules immunitaires menant à leur activation, via un phénomène appelé *antibody dependent enhancement* (53). Certains éléments laissent penser que ce phénomène a joué un rôle lors de l'épidémie de SARS en 2003, pendant laquelle des niveaux d'anticorps anti-S nettement plus élevés chez les patients décédés étaient observés (54) et mis en lien avec un effet pathogène démontré des IgG spécifiques de cette protéine dans un modèle animal de SARS-CoV (55).

La question suivante est de connaître la protection conférée par (voire le rôle délétère éventuel de) ces anticorps, ainsi que leur persistance via les lymphocytes B mémoires lors d'une infection par Coronavirus.

### CELLULES ÉPITHÉLIALES ET ENDOTHÉLIALES

Au niveau des structures bronchiques et alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires de type 2(56), ainsi que les cellules endothéliales (57), sont la cible du virus via leur expression du récepteur ACE2 (et du corécepteur TMSRSS2). Leur rôle dans la genèse de la réaction inflammatoire reste mal connu, mais les premières données semblent indiquer qu'elles présentent un profil pro-inflammatoire (56).

### INFLAMMATION, COAGULATION ET COVID-19

Le COVID est associé à des anomalies de la coagulation avec une augmentation des D-dimères, du temps de céphaline activée (aPTT), du temps de prothrombine (PT) et une thrombopénie chez certains patients (58, 59). De plus, une élévation des D-dimères et du PT ainsi qu'une fréquence accrue de signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est observée chez les patients sévères (60, 61). Ces sujets présentent un profil prothrombotique important, puisque jusque 50% des patients admis aux soins intensifs souffrent de thromboses veineuses (62) et 30% des patients d'une série d'autopsies avaient pour cause de décès une embolie pulmonaire (63).

Enfin, l'étude *postmortem* de patients objective une atteinte micro-angiopathique pulmonaire (59, 63). L'incidence importante de ces coagulopathies sous-entend un effet direct ou indirect sur CoV-2 sur la coagulation. L'état hyperinflammatoire associé aux formes graves de la maladie peut favoriser un état pro-coagulateur. En effet, l'IL-6 peut induire l'expression de Tissue Factor (TF) par les cellules mononucléées (64), entraînant ainsi la formation de thrombine permettant la transformation de fibrinogène en fibrine. De façon intéressante, une corrélation a été démontrée entre IL-6 et le taux de fibrinogène, liant ainsi coagulation et inflammation dans cette population (65). Enfin, l'interaction entre le virus et les cellules endothéliales (57) pourrait également contribuer à cet état.

## CONCLUSION

Le COVID-19 est une pathologie récente complexe, notamment sur le plan immunologique avec des phénomènes à première vue paradoxaux et qui intriquent des mécanismes infectieux et inflammatoires. Le paradigme émergent des études publiées à ce stade est que les patients qui développent une forme sévère de la maladie ont une défense antivirale spécifique moins efficace (peut-être en rapport avec les comorbidités prédisposantes, comme l'hypertension ou la BPCO), permettant une réplication plus intense du virus, qui entraîne ensuite une réponse inflammatoire exagérée et systémique générant des dégâts dans le poumon et parfois d'autres organes cibles, peut-être déjà fragilisés par les mêmes facteurs de susceptibilité. Les recherches en cours devraient permettre de mieux comprendre les altérations immunologiques et in fine confirmer les biomarqueurs prédictifs de maladie sévère (66) afin de pouvoir exercer une médecine de précision en proposant un traitement adapté au phénotype de la maladie.

## RÉFÉRENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard (2020); 2020 [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>].
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-44.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):529-39.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020;26(5):681-7.
- Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, *et al.* Influenza and SARS-Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *PloS one*. 2012;7(4):e35876.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 2020.
- Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, *et al.* The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020.

12. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; S0092-8674.
13. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30170-5.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
15. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
16. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-17.
17. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
18. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, *et al.* Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020:102567-.
19. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, *et al.* Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*.
20. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Prohl S, *et al.* Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *mBio*. 2014;5(3):e01174.
21. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, *et al.* Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell host & microbe*. 2016;19(2):181-93.
22. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, *et al.* Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
23. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, *et al.* Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.04.19.20068015.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-8.
25. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620-9.
26. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, *et al.* Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
28. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
29. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(5):533-5.
30. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, *et al.* T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.
31. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
32. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, *et al.* Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British Journal of Haematology*. 2020;189(3):428-37.
33. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, *et al.* Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70.

34. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, *et al.* SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020.
35. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, *et al.* Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020:M20-0533.
36. Chen y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, *et al.* The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Splens and Lymph Nodes. *medRxiv*. 2020:2020.03.27.20045427.
37. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(5):541-3.
38. Croxford AL, Lanzinger M, Hartmann FJ, Schreiner B, Mair F, Pelczar P, *et al.* The Cytokine GM-CSF Drives the Inflammatory Signature of CCR2+ Monocytes and Licenses Autoimmunity. *Immunity*. 2015;43(3):502-14.
39. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, *et al.* Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020:nwaa041.
40. 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;323(11):1061-9.
41. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*.
42. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *The Journal of experimental medicine*. 2020;217(6):e20200652.
43. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew A-A, *et al.* Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *The American journal of pathology*. 2011;179(1):199-210.
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020.
45. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
46. Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, *et al.* Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):940-8.
47. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
48. Nisreen MAO, Marcel AM, Wentao L, Chunyan W, Corine HG, Victor MC, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(7).
49. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, *et al.* Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9.
50. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa310.
51. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, *et al.* IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;507:164-6.
52. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):565-74.
53. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
54. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, *et al.* Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *Journal of medical virology*. 2006;78(1):1-8.
55. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(4).

56. Chen H, Liu W, Liu D, Zhao L, Yu J. SARS-CoV-2 activates lung epithelia cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients by single-cell sequencing. medRxiv. 2020;2020.05.08.20096024.
57. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
58. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
59. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*.
60. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
61. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6.
62. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;n/a(n/a).
63. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
64. Neumann F-J, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, *et al.* Effect of Human Recombinant Interleukin-6 and Interleukin-8 on Monocyte Procoagulant Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(12):3399-405.
65. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;n/a(n/a).
66. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 May 12. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.

---

## AFFILIATIONS

1. Pôle de pneumologie, O.R.L. et dermatologie, Institut de Recherche Clinique et Expérimentale, UCLouvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. Service de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. CHARLES PILETTE  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de pneumologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
 charles.pilette@uclouvain.be

# Ce que la pandémie fait à la psychiatrie : sommes-nous entrés dans une psychiatrie de guerre ?

Gérald Deschietere<sup>(1)</sup>, Alain Luts<sup>(1)</sup>, Wolfgang Schuller<sup>(1)</sup>, Jean-Philippe Heymans<sup>(1)</sup>, Nausica Germeau<sup>(1)</sup>, Geneviève Cool<sup>(2)</sup>, Philippe de Timary<sup>(1)</sup>, Laurie Nizet<sup>(1)</sup>

## The impact of the pandemic on psychiatry: did we step into war psychiatry?

The COVID-19 pandemic (SARS-CoV-2) has changed the organization of care in psychiatry. After providing a brief overview of the links between the epidemic and psychiatry, this article details the methods used to organize psychiatric care at Saint-Luc University Clinics: overall reduction in activity, shift towards telephone or video consultations, allocation of psychiatric beds for patients suffering from mental disorders and COVID-19, significant increase of the mobile crisis team activity, etc. The changes in psychiatric practice induced by the use of telephone and mask wearing are discussed. As a conclusion, the article raises some questions about the future of psychiatry and the links between the pandemic and mental health reform. We end with an anthropological reflection on war psychiatry and the fate of death in our society.

### KEY WORDS

Psychiatry, pandemic, organization of care, COVID-19, mental health

La pandémie due au SARS-Cov2 (COVID-19) a modifié l'organisation des soins en psychiatrie. Après un survol des liens entre psychiatrie et épidémie, nous détaillerons les modalités d'organisation des soins psychiatriques au sein des cliniques universitaires Saint-Luc : diminution globale de l'activité, réorientation d'une partie de l'activité vers des consultations téléphoniques ou par vidéo, organisation d'une partie des lits psychiatriques dédiés à l'accueil de patients souffrant de troubles psychiques et du COVID-19, augmentation importante de l'activité de l'équipe mobile de crise... Un questionnaire sera développé sur les changements en cours dans la pratique de la psychiatrie à travers l'utilisation des moyens téléphoniques et l'obligation de porter le masque. Dans sa conclusion, l'article amène quelques interrogations sur l'avenir de la psychiatrie et les liens entre pandémie et réforme de la santé mentale. Nous terminerons brièvement par une réflexion anthropologique sur la psychiatrie de guerre et sur le destin de la mort dans notre société.

La pandémie due au SARS-Cov2 (COVID-19) oblige les soignants en psychiatrie à interroger leur façon de concevoir les soins psychiques ainsi que les modalités pour dispenser ceux-ci. Après avoir détaillé les préceptes qui ont jalonné l'organisation des soins psychiatriques au sein des cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), nous proposerons différentes réflexions sur le travail psychiatrique en période de crise sanitaire. Nous énumérons ensuite différentes hypothèses sur le devenir de la psychiatrie dans le monde de demain.

## INTRODUCTION

Habituellement, quand les termes psychiatrie et épidémie sont associés, c'est pour parler de l'extension des catégories nosographiques telles que celles du TDHA et ou de la dépression. Des livres, des articles récents ou plus anciens, évoquent le terme d'épidémie en référence à l'extension du nombre de diagnostics de troubles de l'humeur<sup>1</sup> ou d'hyperactivité chez l'enfant<sup>2</sup>. Parfois, dans des articles

d'épidémiologie psychiatrique, est posée l'hypothèse du lien entre des épidémies de grippe et la survenue de troubles schizophréniques<sup>3</sup>. Récemment la psychiatrie fut convoquée pour évoquer l'épidémie d'overdose liée aux produits morphiniques aux USA<sup>4</sup>.

Il est donc rare que la pratique psychiatrique soit associée à la gestion d'une pandémie telle que nous la vivons actuellement. Ce constat se confronte maintenant à la nécessité de réfléchir sur les conditions d'exercice de la psychiatrie en ces temps de pandémie. Le nombre de tribunes dans les médias généralistes<sup>5</sup> donne ainsi à penser que plus personne ne peut mettre de côté le devenir du prendre soin des patients psychiatriques dans l'organisation d'une société en période de crise sanitaire.

Même les plus « normaux » d'entre nous sont ou seront<sup>6</sup> affectés par les conséquences sociétales de cette pandémie : confinement et restriction des relations sociales, télétravail, expérience de solitude extrême ou d'intimité obligatoirement partagée (violences intra-conjugales) ... Il y a une analogie à faire entre le vécu de confinement et l'expérience psychiatrique asilaire où l'isolement était la règle habituelle. Vivre cette expérience de réclusion chez soi, c'est probablement l'occasion d'expérimenter sans le vouloir le ressenti de milliers de patients souffrant psychiquement, cantonnés chez eux, par angoisse ou méfiance vis-à-vis du monde extérieur, ou contraints à vivre ce sentiment de confinement au sein des structures hospitalières<sup>7</sup>.

## ORGANISATION DES SOINS PSYCHIATRIQUES DURANT LE CONFINEMENT AU SEIN DES CLINIQUES

La réactivité des changements opérés dans le service de psychiatrie adulte des CUSL actée le 16 mars fut synchrone avec la logique propre d'un hôpital général ancré dans un territoire urbain et cosmopolite. Une crise sanitaire telle qu'une pandémie virale n'autorise pas les atermoiements parfois fatidiques au concept de santé publique. Dès le début de la crise en Belgique, à l'instar d'autres spécialités médicales – la psychiatrie n'est-elle pas une branche médicale comme une autre ? -, le nombre de patients pris en charge en psychiatrie diminua drastiquement et rapidement : annulation de rendez-vous par les patients angoissés de se rendre à l'hôpital, diminution des hospitalisations, fort ralentissement du nombre de patients aux urgences psychiatriques hormis les situations liées aux évaluations de personnes dans le cadre de la procédure de mise en observation<sup>8</sup>, priorisation des soins à prodiguer tels que le stipulaient les recommandations des instances publiques<sup>9</sup>. Cette décroissance brutale permit un temps pour l'organisation du service qui se synthétise ainsi :

Les équipes des différentes unités qui constituent le service de psychiatrie adulte se sont organisées en shift afin de ne pas surcharger des locaux souvent exigus.

L'activité de l'unité d'hépatologie intégrée (Unité 74

– activité programmée autour des problématiques alcool) fut orientée vers les patients COVID-19.

L'unité de crise continua l'accueil de patients où le challenge fut de concilier prises en charge psychiatrique et mises en place de procédure permettant de réaliser des tests (PCR et scanner thoracique) chez des patients à hospitaliser, de manière volontaire ou non, et cela dans des conditions rendues souvent difficile tant par l'infrastructure (locaux exigus) qu'à la nature même de la pathologie psychiatrique aigue. Différents aménagements furent pris en collaboration avec les urgences générales : la spécificité COVID+ de l'unité d'observation des urgences générales déplacera l'accueil des patients psychiatriques pour une nuit dans les lits de l'unité 21, l'unité aigue d'hospitalisation en psychiatrie qui accueillit ainsi un plus grand nombre de patients pour des séjours courts. Le travail d'évaluation dans le cadre de la loi de mise en observation, comme précédemment mentionné, concerna un plus grand nombre de situations qu'habituellement. Ce travail fut aussi rendu plus complexe avec la nécessité de tester pour le COVID-19 des patients souvent peu collaborant aux soins et engendra des stress importants dans l'équipe soignante.

Le travail de l'unité de psychiatrie de liaison, moins dense en début de crise, fut concentré sur le soutien aux équipes soignantes (dans les unités COVID ou non) et sur la prise en charge de patients habituels bien que moins nombreux.

Le service comprend une unité d'hospitalisation aigüe de psychiatrie générale de 24 lits.

Dans un premier temps, nous avons vidé la salle au maximum afin de diminuer les risques de contamination pour les patients dont l'état permettait un retour au domicile et afin d'avoir une réserve de lits pour ceux qui nécessiteraient des soins urgents en lien ou non avec la situation de confinement liée à la pandémie.

Par la suite, il nous est rapidement paru impératif de pouvoir accueillir des patients contaminés par le Sars-CoV-2 dans notre unité. En effet, certaines personnes présentant des pathologies psychiatriques lourdes peuvent difficilement être prises en charge de manière optimale dans des unités somatiques, et ce même avec le passage régulier de la psychiatrie de liaison.

En quelques jours, nous avons donc délimité une sous-unité de 8 lits en collaboration avec les hygiénistes, des membres de l'équipe de médecine interne ainsi que le service technique. Après que toutes les mesures d'hygiène et de sécurité aient été contrôlées, nous avons pu accueillir notre premier patient positif qui présente une forme asymptomatique.

Concernant les 14 autres lits ouverts, nous accueillons majoritairement des patients hospitalisés à partir de l'unité de crise, pour des hospitalisations provisoires allant d'une nuit à plusieurs jours ainsi que pour des hospitalisations à court et moyen terme.

La spécificité de la prise en charge de nos patients par des intervenants fixes (psychiatre, psychologue, assistant social, infirmier de référence) a dû s'adapter au roulement du personnel soignant impliquant une discontinuité de personne. Les aspects plus psychothérapeutiques ont du faire place à des suivis intensifs basés sur des axes médicaux et psychologiques de soutien.

Par ailleurs, la pensée et la vie communautaire, chères à l'identité collective de notre unité, a dû être mise de côté au vu des règles institutionnelles de confinement. La définition de projet de soins pour chaque patient bien qu'habituelle fut encore renforcée par la survenue de la pandémie.

L'équipe mobile de crise, installée au sein de l'unité de crise depuis fin 2011, dès le début de la crise sanitaire modifia sa façon de travailler en élargissant les indications du travail au domicile des patients, afin de ne pas surcharger les locaux exigus de l'unité de crise et d'urgences psychiatriques et de permettre de gérer des situations difficiles en évitant autant que possible le recours aux structures hospitalières. Nos visites à domicile furent plus nombreuses, les consultations à la demande d'un tiers se passèrent directement sur le lieu d'intervention, les conditions de prises en charges furent allégées afin de faire bénéficier davantage de personnes de ce type de suivi. La nécessité de toutes ces prises en charge fut chaque fois décidée après une concertation d'équipe, réalisée par téléphone ou vidéoconférence afin de garantir un processus de décision collégiale. Dans le contexte actuel, il n'est pas inutile de mentionner que toutes les visites à domicile furent effectuées en garantissant autant que possible la sécurité de l'équipe : masque en tissu ou chirurgicaux, blouse et visière quand le patient avait été testé positivement au COVID-19. Nous profitons également de ces visites pour sensibiliser les proches et les patients aux mesures de santé publique : distanciation physique, hygiène des mains, port du masque... Mieux, devant les recommandations à venir<sup>10</sup> dès la fin du mois de mars et grâce aux partenariats installés par des membres de l'équipe, et vu la précarité sociale et parfois relationnelle de ces patients, nous avons pu offrir un masque en tissu à tous les patients rencontrés à domicile et parfois à leur entourage proche (ainsi qu'à de nombreux patients venus aux urgences).

Le travail de consultation qui est une activité importante en psychiatrie adulte fut remplacé autant que possible par des suivis téléphoniques ou par vidéoconférence, la nomenclature obtenue pour ces suivis étant, une fois n'est pas coutume, relativement favorable à la psychiatrie. Les consultations menées sur place furent donc celles qui revêtaient un caractère indispensable soit par manque d'alternative soit consécutives à la problématique psychique intrinsèque du patient : comme l'attestent certaines études<sup>11</sup>, il est difficile d'assurer un suivi téléphonique chez une personne qui pense que son téléphone ou son ordinateur est surveillé par les services secrets ou la mafia.

## RÉFLEXIONS SUR LES MODALITÉS DE SOIN

Les lignes qui précèdent rendent compte de la possibilité octroyée aux soignants d'assurer des suivis par téléphone ou par visioconférence (Teams, Skype...). Ces dernières modalités de suivis sont assez récentes, et liées à la disponibilité chez les patients de moyens technologiques nécessaires. Bien que leur validité soit confirmée depuis un certain temps<sup>12,13</sup>, elles n'étaient pas encore rentrées de plein pied dans la pratique psychiatrique contemporaine en Belgique. Il est probable que nous assistions, non à un bouleversement des pratiques habituelles, mais à l'émergence d'un dispositif supplémentaire que la crise pandémique aura pérennisé. Ces moyens techniques ne se limitent pas à la rencontre soignant - soigné mais sont également utilisés pour les réunions cliniques ou institutionnelles, débriefing de situation. Le plus grand challenge du travail psychiatrique est probablement de continuer à travailler en équipe alors que le nombre de personnes qui sont « au chevet » du patient se réduit.

Si la diffusion de la crise sanitaire est liée pour partie à l'évolution technique du monde, les moyens d'assurer les réponses à celle-ci sont également tributaires des techniques contemporaines. En ce sens, nous pourrions dire que la psychiatrie n'est ni technophile, ni technophobe. Dans cette logique, et sans que cela ne soit proprement psychiatrique, la possibilité de délivrer des prescriptions à des patients de façon distancielle est aussi remarquable et permet d'assurer la continuité des soins.

Les modalités du soin psychique sont évidemment liées aux mesures d'hygiène recommandées lors de cette crise sanitaire. Il n'est parfois vain d'expliquer aux personnes les plus en souffrance psychiquement le respect voire la motivation des conseils prodigués en matière de lavage des mains ou de port du masque, voire l'intérêt ou la nécessité d'un test PCR ou d'un scanner thoracique. Ces difficultés alourdissent la dimension intrinsèquement relationnelle du soin psychique et maintiennent la psychiatrie dans une approche toujours contextuelle. Elles viennent aussi confirmer et accentuer des questions éthiques présentes dans la gestion d'une pandémie. En résumé, la pandémie révèle tout à la fois l'impossible confinement de certains sujets souffrants d'affections psychiatriques et la posture de retrait naturel des autres, protégeant peut-être ces derniers de l'infection par le COVID-19.

Un dernier élément des modalités a trait au traitement psychotrope, qui nécessite une surveillance particulière s'il faut lui adjoindre d'autres traitements en cas d'infection au COVID-19 symptomatique, avec parfois leurs effets secondaires redondants et leurs métabolismes enchevêtrés. Des études récentes mentionnent par ailleurs l'éventuel caractère protecteur de certains traitements antipsychotiques vis-à-vis du SARS-CoV-2<sup>14</sup>.

## SPÉCIFICITÉS DU SOIN PSYCHIQUE

Le soin psychique, davantage encore que les autres soins médicaux, comprend une dimension transférentielle, la dimension corporelle de la présence du soignant incarne un repère pour le patient qui est parfois en difficulté de symbolisation ou de matérialisation de ses limites corporelles. Le transfert s'ancre sur les différentes particularités physiques et psychiques de l'intervenant. Comme déjà évoqué plus haut, autant la continuité des soins semble être possible par téléphone ou dans certains cas par vidéoconférence, autant entamer un suivi par ces moyens de communication semble plus complexe et dépend de la nature de l'affection de la personne en demande de soins. Il est parfois nécessaire de rencontrer le soignant pour engager un suivi et témoigner des enjeux de sa vie psychique, intime et relationnelle. Un rendez-vous présentiel est parfois un préalable à la possibilité de faire confiance. Il faudra interroger les particularités du soin psychique dans le cadre du port du masque ou de relation thérapeutique à distance, empêchant ainsi pleinement l'expression de la communication non-verbale<sup>15</sup>, essentielle en psychiatrie. Mehrabian évoque que dans la communication, moins de 10% du message se transmet par les mots, l'essentiel se transmet par les mouvements du visage (notamment par les muscles autour des yeux) et par le ton de la voix. Il s'agira pour les soignants de s'adapter à la présence du masque, de pallier au manque de la communication non-verbale, de trouver une manière de rassurer le patient alors que la voix n'est plus aussi audible. Plus globalement, l'éventuelle mise à mal des éléments transférentiels, socle de la relation thérapeutique en psychiatrie, pourrait modifier les évidences du soin psychique.

## LES RÉFLEXIONS ET LES QUESTIONS QUE LA PANDÉMIE POSE À LA PSYCHIATRIE

La pandémie a forcé les dispensateurs de soins psychiatriques à repensé leur organisation : suivis par téléphone ou par vidéoconférence, diminution du nombre de séjours hospitaliers, croissance des admissions forcées, préférence pour les hospitalisations en chambres individuelles, augmentation de l'activité au domicile du patient... La pandémie dessine peut-être un autre horizon pour la psychiatrie de demain. Il est trop tôt pour déterminer si ces changements deviendront structurels de l'organisation des soins mais il est certain que la pandémie a bousculé le champ psychiatrique. Qu'en sera-t-il demain de la réforme de la psychiatrie initiée en 2011 qui devait consacrer le processus de désinstitutionalisation, la Belgique étant un des pays avec le plus haut taux de lits psychiatriques par habitant ? Quel sera l'avenir des soins communautaires présentés comme l'avenir de la psychiatrie par différentes instances internationales et qui ont été mis à mal par les mesures de distanciation physique ? Comment concilier des lieux où se travaillent le lien thérapeutique et les mesures d'hygiène

précitées, en cas de nouvelles pandémies dont certains spécialistes prédisent la survenue prochaine ? L'hôpital psychiatrique qui va être construit aux abords des cliniques pourrait-il devenir le premier lieu de soin à être composé essentiellement de chambres individuelles ?

Si tous ces défis posés à la psychiatrie de demain restent aléatoires, il est certain que cette pandémie risque aussi d'avoir une incidence sur la survenue des pathologies mentales : l'article du Lancet mentionné plus haut évoque le devenir psychique des personnes ayant été confronté à un isolement dans le cadre d'une pandémie. Ainsi si les conséquences psychologiques d'épisode de confinement ne doivent pas empêcher ces limitations, l'article rappelle la nécessité d'explicitier ce type de décision, notamment pour éviter des processus de stigmatisation et de détérioration de la santé mentale des populations qui ont dû être confinées. Les effets psychiques d'une quarantaine peuvent se mesurer des années après l'épisode de quarantaine et sont très variés : épuisement, anxiété, trouble de l'humeur, état de stress post-traumatique... Il est recommandé d'être particulièrement attentif au développement de ces troubles dans toute la population ayant subi une mise en quarantaine.

## CONCLUSION

L'avenir de la psychiatrie après six semaines de confinement se dessine en pointillés, entre retour à la situation pré-pandémique ou évolution vers des changements durables dans l'organisation et la pratique des soins psychiatriques. Un premier enseignement concerne la comparaison de cette situation sanitaire avec une période guerre. Nous savons que la prévalence de troubles mentaux augmente en situation de conflits et nécessitent de repenser les interventions en santé mentale<sup>16</sup>. Cette crise, et tout potentiel fécond de changement qu'elle peut représenter, ne doit pas nous amener à sous-estimer l'ensemble des souffrances qui en ont découlé – les décès, les hospitalisations, le vécu de confinement et de solitude. Mais toute crise, représente aussi une opportunité pour trouver un meilleur équilibre et de nouveaux ajustements dans l'organisation des soins. Un second constat concerne la vocation de soignant qui a également été magnifiée durant cette période. Il est certain que la perception des soignants par le social sera modifiée et que les soignants eux-mêmes se sont interrogés sur leur rôle dans cette crise. Pour paraphraser les conclusions d'un article consacré à la psychiatrie de guerre : « la confrontation au risque vital dans *cette situation de guerre* est susceptible de bouleverser les aménagements subjectifs. Cette confrontation place le *soignant* face à ses propres déterminations, complexes et indues, qui l'ont amené à s'engager dans le métier des *soins*. Si les manifestations cliniques n'en sont pas toujours aussi spectaculaires, chacun peut néanmoins s'interroger à certains moments sur « ce qu'il est venu chercher ici ».<sup>17</sup> Enfin, le dernier constat englobe une

perspective anthropologique. Depuis le début de ce siècle, notre société a évolué discrètement vers un culte de l'immortalité. Les progrès de la médecine ne l'expliquent qu'en partie. Tous les impératifs concernant notre alimentation, notre consommation d'alcool, nos habitudes tabagiques, nos activités physiques, notre manière de conduire nous ont portés à croire que notre mort était très lointaine. Aujourd'hui, avec l'apparition

de la pandémie, l'inversion de la tendance est brutale. Soudain, chacun se rend compte que dès qu'il est né, l'humain peut mourir. La confrontation à la finitude engendre l'angoisse. C'est le cas pour chacun d'entre nous mais il est à craindre que dans les semaines à venir, nombreux seront ceux qui seront amenés à consulter en psychiatrie parce que cette angoisse prendra une forme pathologique.

## RÉFÉRENCES

1. Pignarre Ph, *Comment la dépression est devenue une épidémie*, 2011, Editions La découverte.
2. Landman P, La fausse épidémie de TDHA. *Revue Etude*. 2018 ; 11 – 53-64.
3. Ellul P, Fond G. « Focus sur la schizophrénie : infections, auto-immunité et dysbiose intestinale », *L'information psychiatrique*, 2016 ; 93 (10) ; 2016 : 797-802.
4. Gebelhoff R. « The opioid epidemic could turn into a pandemic if we're not careful » *The Washington Post*, 9 février 2017.
5. Constant E. « Les patients psychiatriques, les oubliés de la crise sanitaire du COVID-19 ? » *La Libre Belgique*, 25 mars 2020 ou Gaillard R, « Que les Français sachent que des soignants feront tout leur possible pour les sauver mais vivront des dilemmes terribles », *Le Monde*, 23 mars 2020.
6. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. « The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence », *Lancet*. 2020; 395: 912–20.
7. Swain G. « Dialogue avec l'insensé. Essais d'histoire de la psychiatrie ». Collection Bibliothèque des Sciences humaines, Gallimard, 1994.
8. loi relative à la protection de la personne des malades mentaux
9. Directive concernant l'organisation des soins en santé mentale du 17 mars 2020 (SPF Santé Publique Sciensano et entités fédérées) et Directive aux hôpitaux psychiatriques du 3 avril 2020 (SPF Santé Publique – Sciensano et Entités fédérées)
10. Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, Phan T, Eikenberry K, Kuang Y, et al. « To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic ». *Infectious Disease Modelling*. 5 2020; 293-308.
11. Backhaus A. « Videoconferencing Psychotherapy: A Systematic Review ». *Psychological Services*. 2012; 9, (2): 111–131.
12. Massé G, Frappier A, Kannas S. Plaidoyer pour la naissance d'une télépsychiatrie française. *L'information psychiatrique*. 2006; 82(10), 801-810.
13. Godleski L, Darkins A, Peters J. « Outcomes of 98,609 U.S. Department of Veterans Affairs Patients Enrolled in Telemental Health Services, 2006 2010 ». *Psychiatric services*. April 2012 Vol. 63 No. 4 383-385.
14. Gordon DE et al. « A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. » *Nature*. 2020; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
15. Mehrabian, A. *Nonverbal Communication*, New Brunswick, NJ, Aldine Transaction. 2007
16. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. « New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis ». *Lancet*. 2019; 394: 240–48.
17. Rondier JP. « Intervention planifiée : le vécu du risque vital. Témoignage d'un psychiatre militaire », *Perspectives Psy*. 2010 ; 49 (1) : 35-37.

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service de psychiatrie adulte
2. Service de psychologie

## CORRESPONDANCE

Dr. GÉRALD DESCHIETÈRE  
Cliniques universitaires St-Luc  
Service de psychiatrie adulte  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles - Belgique  
[gerald.deschietere@uclouvain.be](mailto:gerald.deschietere@uclouvain.be)

# Interventions psychologiques dans les unités COVID

Leila Rokbani<sup>1</sup>, Julie Saussez<sup>1</sup>, Pauline Chauvier<sup>1</sup>, Céline Baurain<sup>1</sup>, Nathalie Chatelle<sup>1</sup>, Florence Chanteux<sup>1</sup>, François Hocepied<sup>1</sup>, Kevin Wagemans<sup>1</sup>, Philippe de Timary<sup>2</sup>, Geneviève Cool<sup>1</sup>

## Psychological interventions in COVID-19 units

In this article, we sought to describe and analyze the interventions and experiences of a subgroup of psychologists from the psychology department of the Saint-Luc University Hospital, who rapidly stepped in to support care units receiving COVID-19 patients during the COVID-19 pandemic. Besides the setting up of a call center and speech groups aimed at relieving staff members, psychologists collectively and voluntarily decided to immerse themselves into these care units in order to support staff members, patients, and families overwhelmed by the strength of the crisis. Behavioral and psychological alarm signs in care unit staff members and psychologists themselves need to be considered and cared for. At the end of the article, a testimony of the involved psychologists provides an insight into the reality of the crisis.

### KEY WORDS

Caregivers, nurses, stress, psychological suffering, psychologists

Ce texte brosse une esquisse et une analyse de l'expérience d'une partie des psychologues hospitaliers du Secteur de Psychologie des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) dans la temporalité de rupture et de crise du COVID-19 dans et autour des unités de soins COVID. En plus de l'existence d'une permanence téléphonique et de l'organisation de groupes d'écoute et de parole des soignants, l'offre de service aux soignants en particulier ainsi qu'aux patients et aux familles a pu se réaliser pour une grande part via la décision collégiale et volontaire de présence et d'immersion au sein-même des unités de soins. Des signes d'alerte sérieux psychiques et comportementaux chez les soignants, y compris les psychologues eux-mêmes, sont notés qui se doivent d'être pris en considération. Des témoignages de psychologues intervenants, repris tels quels, clôturent l'article.

## INTRODUCTION

Tout au long de cet article, écrit à plusieurs mains, nous tenterons d'explicitier le cadre de notre prise en charge psy au sein des unités COVID et d'en ressortir le sens. De notre expérience au sein d'unités COVID, nous tâcherons de rendre plus concret le travail du psychologue en milieu hospitalier dans ces circonstances inhabituelles. Nous terminerons par différents témoignages, tels quels, de psychologues œuvrant au sein d'unités COVID. Cet article écrit à la hâte, n'est qu'un premier témoignage, reflet d'une période bousculée d'incertitudes et de mort, mais aussi de volontés fermes de faire-face, de tenir debout, de désir, de vivant. Le décousu apparent et peu académique de l'article est à l'image des décousus et des déchirures typiques des temps d'urgence et de crise. Il sera temps plus tard de proposer une analyse plus approfondie de ces bribes et morceaux et de tirer les enseignements de ces moments d'exception.

## LE CONTEXTE

Soumis brutalement à la pandémie du COVID-19, l'univers hospitalier des Cliniques universitaires Saint-Luc s'est radicalement modifié pour faire face aux besoins

des patients infectés, souffrant le plus souvent d'insuffisance respiratoire. La diversité des activités de chaque spécialité a été remplacée par un objectif commun dans plus d'une dizaine d'unités cliniques : lutter contre le virus. Les Cliniques toutes entières sont devenues l'univers du COVID : un lieu où l'on garde ses distances, où l'on reste masqués, où l'on est inquiet d'être infecté par d'autres, où l'on craint d'en infecter d'autres.

Nos professions de soins de santé sont caractérisées dans leur essence par une attention portée à l'autre, une écoute du corps du patient, mais aussi une écoute de ce que le patient peut dire, exprimer, élaborer au moment où il est soumis à l'épreuve de la maladie. Les soins sont une combinaison de gestes précis, indispensables à la santé du patient (les soins), et de paroles et de gestes qui témoignent de l'attention qu'on lui porte (prendre soin). Le philosophe Pascal Chabot, qui s'est intéressé au développement dans nos sociétés du phénomène du burnout distinguait ce qui dans une activité professionnelle relève de l'utile, ces gestes efficaces assortis d'une rentabilité mesurable, comme le sont par exemple la pratique des soins, les examens complémentaires, les prises de sang, les soins spécifiques, voire même tout simplement les toilettes des patients, et ce qui relève du subtil, toutes ces petites actions invisibles, trame des relations humaines, ce qui dans le cadre de l'hôpital humanisent les soins. Cette part ajoutée, subtile et invisible, qui échappe aux radars, est évidemment essentielle à notre fonction de soignants et nourrit nos métiers, en lui donnant cette étoffe qui fait du travail auprès des patients plus que la simple application de techniques mais un réel art de guérir et un art « d'être avec ». Cette part-là est essentielle pour le patient lorsqu'il est mis à l'épreuve des soins, dépossédé un temps par la maladie de sa liberté d'action, du contrôle de sa vie. Ces patients viennent alors dire aux soignants, chacun à leur manière les difficultés dans lesquelles ces situations les mettent, parfois par un comportement, parfois en mots, mais toujours dans une communication chargée du poids des émotions engendrées par la souffrance ressentie. Les équipes de soins sont alors amenées à recevoir ces émotions des patients et sont le plus souvent « outillées » pour le faire. Cette exposition des soignants aux émotions des patients fait le quotidien de la clinique de notre hôpital en temps normal. Ce n'est pas nouveau pour les soignants, habitués quotidiennement à faire face à ces questions mais dans ce cas précis, les vécus des patients et des soignants prennent forcément une signification particulière. Pendant la période singulière que nous traversons avec le développement de la pandémie du COVID-19, et en particulier dans des unités qui s'occupent spécifiquement de ces patients COVID, ces vécus sont exacerbés par le caractère dramatique que prend la situation, par les peurs d'être contaminés et de contaminer, par ce nombre impressionnant

d'hospitalisations, d'intubations, de décès.

C'est dans ce contexte particulier que le Secteur de Psychologie des Cliniques universitaires Saint-Luc a pris l'initiative, en concertation avec la Direction des Cliniques et en collaboration étroite avec le Service de Psychiatrie Adulte, de venir « supporter » (au sens anglo-saxon de terme), accompagner, soutenir les équipes soignantes.

## AU COMMENCEMENT...

Au départ, certains psychologues intégrés parfois depuis de longues années dans certaines équipes comme en Gériatrie par exemple, ont commencé à rencontrer des patients COVID presque par hasard. Ils ont commencé à « faire le boulot », à exercer leur métier de psychologue au cœur même d'unités devenues très rapidement de réelles unités en et de crise, « se serrant métaphoriquement les coudes » avec les équipes, tout en maintenant les distances préconisées par les hygiénistes de la clinique...

En parallèle aux expériences parfois brutales du terrain, relayées par les psys et dans la suite des premiers signes d'alerte de souffrance manifeste des soignants, nous avons mis en place une Permanence téléphonique destinée au personnel des Cliniques soignant ou non, pour répondre au besoin de parole, aux angoisses, aux incertitudes, à l'impuissance vécue par le personnel. À notre surprise, cette permanence téléphonique sensée aussi répondre aux critères prophylactiques de circonstance n'a rencontré que peu de demandes alors que celles-ci se manifestaient largement et de diverses façons au sein même des services. Ceci venait nous dire probablement quelque chose de la difficulté qui continue à exister pour tout un chacun de venir s'ouvrir, au téléphone, auprès de quelqu'un qu'on ne connaît pas ; ou nous dire quelque chose du fait même que de s'arrêter, individuellement, pour « parler » peut faire peur, peur de se laisser aller, peur de toucher à certaines émotions, peur de ce que les autres pourraient en penser. Ceci venait aussi nous inviter à réfléchir à l'importance de l'existence d'un lien direct ou éprouvé au sein d'un partage d'expérience, *a fortiori* en situation traumatique, pour s'autoriser à en parler à l'autre, peut-être aussi pour s'assurer et se rassurer de trouver « un interlocuteur qui comprendrait », cet incompréhensible. La permanence téléphonique n'était donc probablement pas le mode d'offre d'aide et de soins le plus adéquat en la circonstance première. Néanmoins, et avec les quelques appels reçus, souvent d'urgence, nous avons décidé de maintenir cette possibilité, pensant aussi qu'elle trouverait sa place et une utilité plus grande dans la durée. L'inadéquation relative de la permanence téléphonique au regard de la souffrance débordante des soignants, des patients, des familles, observée sur le terrain ainsi que les premières expériences de psys dans leurs propres unités qui se transformaient

rapidement en unités COVID nous a confirmé que la place des psychologues était bien au cœur des unités. Alors que le virus se répandait dans la population et les étages nous avons demandé aux psychologues de venir travailler sur base volontaire au sein des équipes COVID, là où la demande s'exprimait naturellement, là où ce partage était vivant. Ce travail effectif sur le terrain était concomitant d'une mise en chômage temporaire d'une autre partie des psychologues, ce qui par ailleurs posait des questions à plus d'un titre.

## PRÉSENCE DU PSYCHOLOGUE ET ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE AU SEIN D'UNITÉS COVID

L'accompagnement au sein des unités COVID a été double : le premier axe s'est fait autour des équipes, le second autour des patients et de leur famille. Si la ligne de démarcation entre les deux axes est nécessaire et importante et si chaque part nécessite des besoins et moyens propres, il apparaît que la porosité de la démarcation voire sa nécessité a vraisemblablement constitué aussi un levier d'optimisation des prises en charge de part et d'autre.

Il y avait au sein des équipes, une multitude de signes et de dires alarmants de souffrance, comme autant d'appels à être entendus et accompagnés et, selon la nature des signes ou des demandes, à être reçus collégialement ou individuellement. Il s'agissait dans notre réponse au travers des premiers signaux émis de souffrance et de demandes souvent informelles ou implicites d'accompagnement, d'un « quelque chose » de l'ordre, dans tous les sens du terme de l'ordre, de pouvoir être là, de prendre le « risque d'en être », de faire partie de cette réalité-là. Lacan décrivait le « Réel » comme un impossible sur lequel on butte et la « réalité » comme structurée par le « symbolique » (le langage). C'est cela qu'il s'agissait pour les équipes, de pouvoir partager et déployer avec nous : la réalité du terrain. C'est-à-dire pouvoir partager cette étrange impression tout à fait dérangement de ne pas pouvoir soigner en ces circonstances de crise « comme il le faudrait », de potentiellement être soi-même le porteur et le vecteur de la maladie et par extension, de la mort comptabilisée au quotidien et relayée dans les médias. « En être » pour les psychologues signifiait donc, un peu paradoxalement, pouvoir e.a. entendre cette réalité du soignant, sa difficulté d'y être, son angoisse, tout en ne voulant pas faire partie de ce réel-là, alors qu'ils y étaient le plus souvent submergés. Notre rôle a donc été, de prendre part, en tant que psychologues et de remettre en route un dialogue du sens en temps de crise. Entendre, ne pas laisser à l'œuvre l'obnubilation et la pétrification de doutes lancinants se transformer en certitudes culpabilisantes, ne pas laisser se fragmenter, délier,

cliver les individualités et les équipes, compromettant ainsi leur travail d'accompagnement et de soin mais aussi leur santé mentale propre et collective.

Toutefois une équipe de soignants ne se laisse pas aller à « se faire soigner » facilement ! Il faut en effet pour les soignants admettre pour cela qu'il y ait possiblement un sujet duquel il faudrait parler et donc concéder à l'existence de difficultés qui sont déjà souvent défensivement minimisées ou vécues d'ordinaire comme des manquements propres alors qu'ici même le contexte était de fait d'emblée à l'origine de manquements: manque d'expérience ou de savoir-faire dans un inconnu jamais vécu, manque de connaissance d'un « ennemi » redoutable qui ne se découvre que très partiellement, nécessités impérieuses d'adaptation et d'assimilation aux règles et aux procédures d'hygiène changeantes de jour en jour, conscience aiguë des insuffisances d'équipements de base pour faire face. Aussi notre travail s'est-il déployé majoritairement dans un ouvert informel, c'est-à-dire dans une disponibilité au plus près du travail des équipes. Cette position a permis d'entendre et de rencontrer les difficultés du terrain et les réactions qu'elles suscitaient. Il s'agissait dans un premier temps moins d'en répondre que d'en être témoin.

Donc, écouter, entendre l'angoisse où et quand elle surgit, la « traiter ». Traiter l'angoisse n'est pas résoudre la crainte. Il s'agit davantage de déplier, de découdre un déjà décousu, ce qui a fait qu'une situation est devenue impossible à rencontrer. Ces moments d'équipes ont pu apparaître « sur le coup ». « Sur le coup » donc d'un inopiné violent : sur le coup du décès d'un patient, sur le coup d'une annonce dans les médias ou du monde politique, sur le coup de la maladie d'un collègue, sur le coup d'une impuissance, d'une colère etc... Des coups violents portés à leurs pratiques, à leur rôle, à leur mission de soignant, à leur peau collective de « soignant ». Ils ont amené, lors des moments de réunions ou lors des moments moins à « flux tendus », des espaces où nous avons pu répondre de notre présence et ainsi de pouvoir nous attarder sur ce que cela suggère, suscite en elles. Il n'est pas question, de notre place, d'en détricoter le vrai du faux, d'en établir ou non la légitimité de leur position individuelle ou collective. Mais bien d'en être témoin et de ne pas laisser cela sans adresse d'écoute. Être témoin a permis de remettre en dialogue ce qui a été porté au soignant et qui lui a été à un moment insurmontable. Cette position dans le collectif a pu, pour certains membres de l'équipe représenter un support suffisant pour remettre en mouvement ce qui avait été contraint, mis en tension. Pour d'autres, elle a pu contribuer à des entretiens individuels. Il nous semblait donc fondamental d'être sur place, au plus près de ce que les équipes et les patients traversaient. Comment pouvoir faire confiance à un psy s'il n'est pas lui-même « baigné » comme et avec

les équipes soignantes ?

La nécessité et l'importance de cette perspective se sont trouvées confirmées par ailleurs dans l'organisation de groupes de parole formels organisés spécifiquement pour les soignants des unités COVID. Faire acte de témoin était primordial. Dans ces groupes constitués sur base « de coups de trop », subis ou accumulés, nombre d'infirmier(e)s, d'aides-soignantes, de kinés, d'ergothérapeutes ou encore de médecins signifiaient l'importance de pouvoir partager et élaborer avec leurs collègues « du terrain » le vécu de « cette sorte de guerre ». C'est qu'il y avait aussi le constat de leur part d'une difficulté ou d'une réticence de pouvoir en parler dans leurs contextes privés : sentiment d'incompréhension de l'entourage, par trop de décalages avec les réalités ou les nécessités privées internes du confinement, par la violence exercée le cas échéant à parler de la mort, des souffrances, de la tristesse, des angoisses suscitées ou de la colère, éprouvées au quotidien. Nommer l'innommable à la maison, en famille ou avec les amis dans des contextes où les « soupapes » fonctionnelles habituelles faisaient aussi défaut, devenait ainsi « un coup porté ou à porter de trop ».

La question de la présence au sein des unités COVID prend d'autant plus d'intensité qu'il y a toute cette question de risques de transmission, de contamination, d'incertitudes. De plus, comme dans toute profession d'aide, il y a toute l'importance de la relation, de ce qui la rend humaine, vivante de par les expériences partagées. Le psychologue, dans ce contexte, perd probablement un peu de son « confort » d'être à la fois « dedans » et à la fois « dehors » pour être tout à fait dedans, au risque parfois de perdre de sa « neutralité bienveillante » et d'être touché, ébranlé, perdu parfois comme n'importe quel autre soignant. C'est, nous pensons, ce qui fait la force des collaborations, de la confiance à l'heure du COVID-19.

Nous rendre, en tant que psychologues, auprès des équipes de première ligne et des patients, c'était simplement être là où nous devons être. Faire ce que nous faisons depuis longtemps déjà dans nos unités respectives, de la liaison... De la liaison avec les soignants, car la réalité du COVID, ce sont des soignants envoyés dans des services qui ne sont pas les leurs, redécouvrir des pratiques laissées depuis longtemps voire totalement inconnues. Ainsi, se croisent dans ces services COVID des infirmier(e)s de consultation, de salle d'op, de pédiatrie, se retrouvant tous au chevet de patients aux profils multiples mais souffrant tous du même virus. Nous-mêmes avons dû rejoindre des équipes que nous ne connaissions pas, faisant face à des réalités qui ne sont pas les nôtres, tout comme l'éprouvaient eux-mêmes les autres soignants... Il a donc fallu s'approprier, trouver sa place, ne pas « être dans les pieds ». Comment faire comprendre à une équipe qu'on est là pour elle ?

C'est un travail d'ajustement permanent, à gagner petit à petit la confiance, à être là au bon moment, à saisir l'opportunité d'un échange informel.

Depuis longtemps, nous avons la conviction que la liaison à l'hôpital implique aussi que le psychologue se mette « au rythme » des soignants. Il nous semble essentiel que l'équipe puisse percevoir la « continuité » et la disponibilité. C'est aussi à travers cela que la confiance a pu s'établir.

Au sein des unités de soin, le COVID n'a pas à lui seul amené la crise : il a aussi révélé ou mis en exergue, des malaises antérieurs, souvent profonds, liés aux pratiques, aux conditions d'exercices voire à la considération des pratiques professionnelles. À cela s'est ajouté, la reconnaissance unanime de l'opinion publique de la rudesse du travail à l'hôpital. Parfois, avec ambivalence et confusion... Être élevés au rang « de héros et d'héroïnes de la société » peut s'avérer un véritable piège, augmentant paradoxalement les pressions intérieures, les exigences de performance.

Le travail avec les équipes devra se prolonger dans l'après-COVID. Cet inédit d'expérience laissera des traces et des conséquences psychiques à long terme chez de nombreux soignants, y compris chez les psychologues, d'un point de vue individuel et collectif. Les symptômes et les signes d'alerte sont multiples: sentiment de saturation et de débordements, labilité émotionnelle ou difficulté de la gestion émotionnelle, réactivité excessive, hyperactivité voire exaltation défensive, anxiété voire stress aigu, involution dépressive, troubles importants du sommeil incluant des cauchemars, pensées intrusives, ruminations et flash-backs, épuisement, fatigabilité excessive, sentiments de solitude et d'étrangeté, d'impuissance, culpabilités diverses, décompensation dans une situation traumatisante ramenant d'autres commémoratifs anciens, comportements d'évitement ou de retrait divers. Certains soignants pensent et disent déjà « ne pas pouvoir continuer ainsi », devoir arrêter, de quelques jours à quelques semaines, voire quelques mois. À cela s'ajoutent d'autres signes qui peuvent coexister avec les précédents et qui relèvent davantage au rapport à l'autre ou au collectif et qui fonde un sens des pratiques et de l'expérience: sens aigu et éthique d'un devoir professionnel à la communauté en train de s'accomplir, sentiment accru d'appartenance, de reconnaissance réciproque, de solidarité entre pairs et de confiance au sein d'une communauté professionnelle et institutionnelle...

## TÉMOIGNAGES DE PSYCHOLOGUES ŒUVRANT AU SEIN D'UNITÉS COVID

Nous n'avons pu pour des contraintes de place livrer l'ensemble des témoignages qui feront l'objet d'une autre publication. Seul le septième donne le ton de leur contenu.

## TÉMOIGNAGE 7 : FENÊTRE SUR UNE UNITÉ DE GÉRIATRIE, LEILA ET JULIE

Travailler autrement, ou plutôt exercer nos métiers dans un contexte différent. C'est un des défis que le COVID a amené aux équipes infirmières, médicales et, sans échapper à la règle, aux équipes de psychologues.

Être psychologue dans une unité de gériatrie COVID, c'est accompagner l'insoutenable, c'est tenter de mettre des mots là où ils ne suffisent pas. C'est être là quand une vie s'éteint et redire les mots confiés par des proches « *pour qu'il les entende encore et encore* ». C'est écouter le morceau musical ou permettre la petite bière qui sera la dernière mais qui compte tant. C'est accompagner une famille qui vient dire au revoir à un père, alors que le matin même elle enterrait sa mère. C'est reprendre les mots des médecins avec le patient, avec la famille, c'est écouter et tenter de rassurer. C'est réfréner un geste d'apaisement car on ne peut pas se toucher, c'est encadrer une visite, parfois même à un patient décédé, pour préserver la santé de celui pour qui la tristesse et l'émotion rendent toutes les procédures d'hygiène si futiles. Être psychologue en gériatrie COVID, c'est ressentir et tenter d'appivoiser chez chacun, chez soi aussi, une palette d'émotions comme la colère, la peur, l'impuissance, le sentiment d'insécurité, le soulagement, etc.

Mais être psychologue dans une unité de gériatrie COVID, c'est aussi des discussions sur la société, la vie, l'art et la mode, les souvenirs... c'est apprendre mille choses de nos patients qui se racontent, rapportent et font leur bilan. Ce sont des mercis qui débordent lorsque l'un d'eux parle à ses proches au téléphone, et des sourires qui en disent long quand on épingle les dessins, les photos, les messages colorés des enfants. Puis c'est surtout la force d'un regard quand la parole n'est plus.

Notre travail nécessite de la rigueur, du professionnalisme et énormément de pluridisciplinarité d'autant plus belle que teintée des rencontres entre professions qui d'habitude ne

se croisent que dans les couloirs... Rire avec une infirmière de pédiatrie qui a du mal à enlever un dentier et remercier ce maçon temporairement sans boulot qui s'affaire à rendre l'unité toute propre. Dans les équipes désormais, il y a ces quelques mots en attendant que nos mains soient suffisamment sèches de solution hydro-alcoolique pour pouvoir enfiler les gants. Il y a ce café réconfort dans la tisanerie, ou en dégustant une pizza généreusement offerte par ceux qui ne sont pas au front. Nous trouvons un espace au coin d'un lit, lorsqu'une infirmière s'empresse de venir réinstaller un patient plus confortablement et que, d'un accord tacite à trois, nous prenons un peu de temps pour savoir comment chacun se porte. Un autre moment sera après avoir appris ce qu'est la sat' et quelle couleur a une alèse, mais surtout comment on l'appelle « Nous, dans notre service », ...

Notre service, tout est dit, car être psychologue dans une unité COVID, c'est s'inscrire dans un réseau de relations soutenantes multidirectionnelles. « *Monsieur va mieux depuis ton passage, merci pour ton travail !* » est un coup de force puissant quel que soit la nature du passage : infirmier, médical ou psychologique.

Un psychologue dans les équipes, un psy sous les mêmes sur-blouses et avec les mêmes marques FFP2 sur la peau du nez en fin de journée pour pouvoir écouter et échanger sur le terrain. Mais un psychologue avant toute autre chose.

Si le cadre change, l'écoute et l'empathie restent nos alliées, au même titre que la prise de recul qui par moment nous challenge beaucoup.

Être psychologue dans une unité de gériatrie COVID, c'est une leçon de vie, une leçon pour l'être humain qui pense trop souvent savoir ou contrôler. La réalité est tout autre. Et c'est là qu'arrive un petit mot, un sourire, une fleur, l'attention d'une collègue qui nous conseille de prendre soin de nous, aussi.

Nous remercions Dominique Flahaut, neuropsychologue et psychologue clinicien, pour ses relectures et corrections et pour son soutien tout au long de l'élaboration de cet écrit.

---

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Secteur de Psychologie
2. Service de Psychiatrie adulte

## CORRESPONDANCE

MADAME GENEVIÈVE COOL  
Responsable du secteur de psychologie  
Cliniques universitaires saint-Luc  
Avenue Hippocrate, 10  
1200 Bruxelles

# Homage aux infirmier(e)s, hommage aux travailleurs de la santé

Philippe de Timary, Geneviève Cool, le service de psychiatrie adulte et le secteur de psychologie des cliniques universitaires Saint-Luc.

Certains savaient qu'elle allait arriver et pourtant personne n'en connaissait l'ampleur. S'appuyant sur les témoignages de ceux qui l'avaient vécu, ils ont essayé de dire, d'avertir de ce qui allait se passer et pourtant c'était difficile à imaginer. Face à l'inconnu, on peut dire que nous nous étions un peu préparés, avons recherché des solutions pratiques : nous avons mis en place un plan pour y répondre, mais comment combattre un ennemi invisible, sans avoir ni la connaissance de l'ennemi, ni les armes pour s'en protéger efficacement ? Alors qu'on combat la maladie au quotidien avec les connaissances que nous donnent nos métiers, nous nous sommes retrouvés démunis pour lutter contre cette vague qui s'est mise à gonfler lentement, mais sûrement. Un deux sept, treize, vingt quatre... le nombre de personnes atteintes et en souffrance s'est mis à s'accroître et la clinique, qui venait de se vider de son effervescence habituelle, s'est progressivement muée en un lieu d'accueil et de lutte contre cette terrible maladie.

D'abord un peu incrédules, la fleur au fusil, comme en quatorze, les soignants se sont mis en moins de temps qu'il n'en faut pour dire ouf, à faire un boulot tout à fait différent, à répondre à la nécessité du moment : aider ceux qui souffrent, les aider à respirer, les aider face à leur peur, leur apporter du soutien, un geste d'humanité, et parer au plus pressé, avec les moyens du bord, sans savoir s'ils font bien ou non. Nous sommes alors entrés du jour au lendemain dans une réalité encore impensable hier, celle qu'un petit virus couronné et ravageur impose soudain à tous sa loi implacable et imprévisible. C'est à ce moment-là que les soignants, les infirmiers, les aides-soignants, les nettoyeurs, les médecins, les assistants sociaux, les psychologues, tous travailleurs de l'hôpital ont commencé à vivre ce qu'ils n'avaient jamais vécu : une terrible confrontation à l'impuissance. La mort qu'on pensait être capable de maîtriser, repousser, retarder était là, d'un moment à l'autre, bouleversant tous les repères qui fondent nos métiers. Embarqués sans vraiment le savoir ou le vouloir sur cette déferlante, dans une barque, nous nous sommes comptés les uns les autres et savions que nous pouvions compter sur les autres... pour ramer. Et Dieu sait si on a ramé. Chacun y est allé de son idée sur la manière de s'y prendre. Toutes les forces et les idées ont été mobilisées, pour trouver des réponses, incertaines et imparfaites, à ce mal qui nous accablait, qui tuait autour de nous et même parmi nous. Nous nous sommes employés à aider, soigner, accompagner, autant qu'on a pu, dans ce mouvement épuisant, sans trop y penser, pour répondre aux besoins de ces personnes qui souffraient, qui craquaient, qui sombraient. Beaucoup de ces malades sont partis dans la tourmente. Nous étions trop petits pour retenir la vague. Et par moment, comme Noé sur sa barque, nous nous sommes mis à maudire le ou les responsables. Nous nous sommes sentis perdus et abandonnés au milieu d'un déluge, ne sachant pas où l'éclair allait encore frapper, ni quand le déluge allait se terminer. Maintenant, la vague diminue un peu et nous nous retrouvons à compter et panser nos blessures, sans bien savoir comment, tout démunis, nous qui sommes plus habitués à panser les blessures des autres, nous allons devoir panser les nôtres, d'une nature différente. Nous sommes épuisés par toutes ces situations et parfois, alors que nous avons choisi un si beau métier, nous nous surprenons à penser : c'est quoi ce métier que nous faisons ?

## AFFILIATIONS

Service de Psychiatrie Adulte et Secteur de Psychologie, cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles.

## CORRESPONDANCE

Pr. PHILIPPE DE TIMARY  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Psychiatrie Adulte  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles



L'UCLouvain vous accompagne  
tout au long de votre vie professionnelle

DÉCOUVREZ NOS PROGRAMMES DÉDIÉS  
AU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ

Que vous soyez médecin généraliste/spécialiste, cadre dirigeant dans une institution de soins ou encore pharmacien, l'UCLouvain vous propose plus de 40 programmes à durée variable.

**DÉCOUVREZ** les programmes qui démarrent à partir de septembre 2020 :

#### CERTIFICATS D'UNIVERSITÉ OU INTERUNIVERSITAIRES

- Coordination des soins oncologiques
- Nutrition Clinique
- Gestion Hospitalière

#### FORMATIONS COURTES

- 56<sup>e</sup> Cycle de perfectionnement en Sciences Hospitalières
- Comprendre et maîtriser le financement de l'hôpital
- Soignons le soignant en nous **NEW**
- Prévention du Burn out dans les institutions de soins

PLUS D'INFOS ET LA LISTE COMPLÈTE DE NOS FORMATIONS :

- [www.uclouvain.be/formation-continue](http://www.uclouvain.be/formation-continue)
- [cfcw@uclouvain.be](mailto:cfcw@uclouvain.be) • [formation-continue@uclouvain.be](mailto:formation-continue@uclouvain.be)
- Tél. : 02/764.34.58 • 02/764.34.57

# La grande menace : le COVID-19 et l'angoisse des jeunes

Emmanuel de Becker

## The big thread: COVID-19 infection and adolescent anxiety

The current crisis is simultaneously disrupting and stabilizing adults, as well as children and adolescents, or maybe even grieving them. Along with the phenomenon's scale, opinions of all kinds are multiplying, fueling more the feeling of insecurity and consequent anguish. In addition to the largely relayed physical concerns, our aim has been to draw attention to psychic and relational health, while focusing on the youngest society members. After recalling the notion and concept of anxiety disorder, we have proposed several therapeutic axes.

### KEY WORDS

Anxiety disorders, children and adolescents, insecurity, anguish

**La crise actuelle bouleverse et déstabilise autant les adultes que les enfants et les adolescents quand elle ne les endeuille pas. Devant l'ampleur du phénomène, les avis en tout genre se multiplient, alimentant davantage le sentiment d'insécurité et en corollaire l'angoisse. À côté des préoccupations d'ordre physique largement relayées, notre propos souhaite attirer l'attention sur la santé psychique et relationnelle, en se centrant sur les plus jeunes de la société. Après avoir rappelé la notion de trouble anxieux, nous proposons quelques axes thérapeutiques.**

## POUR INTRODUIRE

Une pandémie n'opère en général aucune distinction fondée sur la nationalité, l'ethnie, le genre ou l'âge. La crise actuelle bouleverse et déstabilise autant les adultes que les jeunes quand elle ne les endeuille pas. Elle menace les équilibres fragiles, amplifie les précarités, modifie les patterns transactionnels entre les individus. Comme tout phénomène nouveau, cette crise génère des bouleversements internes, aux issues potentiellement dommageables mais aussi constructives, révélant le cas échéant, à nous-mêmes et aux autres, des aspects de notre personnalité que l'on ignorait jusqu'alors. Quand bien même le COVID-19 épargne relativement les jeunes générations, les retombées indirectes concernent de facto les enfants et les adolescents. Du fait de leur vulnérabilité intrinsèque et de leur lien de dépendance aux adultes, ils représentent une catégorie à risque, confrontée aux effets secondaires à court et à long termes de la crise que nous connaissons. Centrons-nous sur les impacts relatifs à l'angoisse chez le jeune individu, en épinglant ensuite quelques recommandations thérapeutiques.

## L'ANGOISSE

Dès son origine, l'enfant est confronté à de multiples situations anxiogènes, celles-ci étant par essence non maîtrisées ou non comprises. Si on considère le bébé, il est dépendant de son entourage de par son statut de néotène, comme le rappelle Delion (1). Marqué par cet état, il développera une sensibilité à toute situation d'inconfort et d'incertitude ainsi qu'en corollaire une angoisse existentielle. S'il regroupe plusieurs significations, le terme d'angoisse renvoie essentiellement à une expérience subjective. De nombreux auteurs d'orientations diverses ont abordé l'angoisse, appréhendant entre autres la question de l'être, de la vie et de la mort. En soi, l'angoisse n'est point réductible à une expression psychologique, à une manifestation psychopathologique ou à une interrogation philosophique ; elle transcende ces champs épistémologiques. À côté de l'angoisse, on rencontre les notions d'anxiété et de stress ; cette dernière traduit l'ensemble des réponses face aux contraintes issues de l'environnement (2). Notons que le « stress toxique précoce » apparaît suite aux atteintes liées à la sécrétion continue de cortisol et d'adrénaline (déjà in utero) entre autres au niveau de l'hippocampe, du cortex pré-frontal médian, du noyau amygdalien, perturbant ultérieurement la mémorisation cognitive, l'intégration des émotions, les comportements d'attachement.

Si l'angoisse est ordinaire au cours du développement, elle devient pathologique lorsqu'elle vient désorganiser le fonctionnement psychique et relationnel du jeune individu. Se basant sur les classifications internationales actuelles en psychiatrie (CIM10 et DSM5), on parle des « troubles anxieux ». Hétérogènes, ceux-ci regroupent plusieurs types d'entités cliniques sans toutefois évoquer les organisations de personnalité sous-jacentes. Si les troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent sont maintenant davantage diagnostiqués, il demeure complexe d'établir la différence entre une peur « normale », une angoisse « développementale » et une anxiété pathologique. L'intensité, la durée, la souffrance associée, constituent des indicateurs à prendre en compte. Soulignons également que le trouble anxieux est le diagnostic psychiatrique le plus fréquemment posé chez le jeune entre six et dix-huit ans. Sur le plan épidémiologique, la prévalence des troubles anxieux est estimée, selon les études, entre neuf et trente-deux pourcents (3,4). En d'autres termes, un enfant sur dix voire un enfant sur trois présente un risque de souffrir d'une anxiété excessive. La sex-ratio montre que les filles sont deux fois plus concernées que les garçons. Si les troubles anxieux font partie des formes les plus stables des perturbations psychiques, il est rare qu'ils disparaissent spontanément. Ainsi, les enfants anxieux présentent un risque majoré de troubles de l'humeur ou des comportements addictifs à l'adolescence ; les tentatives de suicide à l'âge adulte sont aussi plus fréquentes. Dès lors, « attendre que ça passe » n'est guère l'attitude à adopter.

Les manifestations du trouble anxieux se présentent différemment selon les jeunes, leur développement, leur âge, leur personnalité, leur contexte socio-familial. Soulignons d'emblée

combien l'hyperactivité, l'agitation, les troubles des conduites ou d'apprentissage peuvent masquer le trouble anxieux. Rappelons succinctement quelques indices cliniques qui, d'ordinaire, sont évidents dès la première consultation pédiopsychiatrique ; ceux-ci sont habituellement corroborés par les éléments anamnestiques. L'enfant montre une tension motrice, une surexcitation, une hyper-vigilance ou à l'opposé un repli et un retrait massifs. Les parents font état d'éléments variés comme des moments de fatigue, des troubles du sommeil, de l'irritabilité. Chez le tout jeune enfant, des signes neuro-végétatifs hétéroclites tels, les tremblements, la pâleur, les céphalées, la bouche sèche, les sueurs, les troubles gastro-intestinaux diffus ou encore la pollakiurie sont fréquemment rencontrés. Dès deux ans, l'enfant peut évoquer des douleurs diverses en l'occurrence abdominales. On retrouve également des perturbations fonctionnelles somatiques ou des troubles du comportement. Le sommeil est rarement épargné ; il peut s'agir d'insomnies sévères ou de conduites d'opposition au coucher voire de manifestations hypnagogiques qui traduisent la peur du « lâcher prise ». Les cauchemars sont fréquents dès l'âge de deux ans tandis que les terreurs nocturnes interviennent vers quatre ans pour s'estomper au début de l'adolescence. Les manifestations cliniques peuvent être aiguës, comme la crise de panique, ou chroniques traduisant une inquiétude permanente. L'angoisse peut aussi s'organiser pour donner des symptômes phobiques (5). Une phobie dite simple traduit une peur intense déclenchée par une situation qualifiée de phobogène. Dans la suite, l'enfant peut également se munir d'objets contra-phobiques à valeur transitionnelle. Le jeune peut réduire massivement son champ d'exploration, éprouvant un besoin excessif de réassurance, ne parvenant plus à lâcher ses parents. La phobie d'objet ou celle de personnes engagées de manière symbolique dans une relation à l'enfant (comme par exemple le médecin) sont les témoins de l'envahissement de la vie psychique par des imagos parentales terrifiantes en lien aux conflits maturatifs du développement psycho-affectif. Plus loin, les phobies scolaires, fréquentes entre neuf et douze ans, concernent le (bon) élève qui, au moment de quitter le domicile, est saisi d'une angoisse massive que toute contrainte amplifie. Ces peurs qui, sont à relier à une angoisse de séparation peu ou non élaborée, trouvent souvent un écho chez le parent. Ces manifestations procurent des bénéfices secondaires consolidant les symptômes phobiques. L'angoisse peut aussi s'organiser en névrose traumatique dans le décours d'un événement éprouvant. Le traumatisme psychique est à comprendre comme un bouleversement de la vie, avec incapacité d'y répondre adéquatement, accompagné d'effets pathogènes, induisant une rupture de la continuité de l'existence de l'individu. Après une éventuelle période de latence, survient un tableau complexe constitué entre autres de trouble de concentration, de désintérêt général, d'angoisses diffuses, de crises de colère, de trouble du sommeil. Le diagnostic différentiel avec la dépression n'est alors guère aisé à réaliser. Quoiqu'il en soit, le trouble anxieux s'origine non seulement dans le psychisme

de l'enfant ou de l'adolescent mais également dans la réalité de celui-ci. Il y a donc lieu d'en tenir compte lors de la phase thérapeutique.

## LES ATTITUDES THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge du trouble anxieux, certainement dans le cadre de la crise liée à une pandémie, est multi-axiale, tenant compte tant du jeune individu que des parents, de la qualité des relations établies entre eux et du cadre familial dans lequel ils s'inscrivent. Si le « face-to-face meeting » demeure la modalité privilégiée, il y a lieu de s'adapter avec créativité en recourant aux moyens médiatisés dans une finalité tant préventive que curative de la détresse psychique des jeunes. Précisons que les enfants présentant un trouble autistique, un « double diagnostic » ou encore un psycho-traumatisme vivent différemment l'angoisse. Ils nécessitent donc un accompagnement spécifique, encore moins évident à mettre en place dans un contexte de mesures sanitaires exceptionnelles. Sans être exhaustifs, évoquons alors quelques repères généraux en soulignant combien il y a lieu de respecter la singularité de chaque individu. Ainsi tel jeune s'appuyant sur sa force de caractère, son « potentiel résilient », s'étayant sur un environnement socio-familial stable, traversera une période anxiogène sans impact majeur, tel autre, alors qu'il est à la base plus fragile psychologiquement, se révélera constructif et soucieux de son entourage, un autre encore, évoluant dans une constellation familiale en difficulté sur bien des plans, manifestera un trouble anxieux sévère au risque d'une éventuelle décompensation. Nous ne pouvons dès lors que rappeler l'importance de l'attention à accorder aux enfants et adolescents, en veillant à maintenir un dialogue régulier avec eux. Le cas échéant, une orientation vers des services spécialisés s'avère indiquée.

### DE L'IMPORTANCE DE PARLER

Il arrive encore que des adultes refoulent leur part d'infantile pensant juste et adéquat de préserver l'enfant d'une réalité très angoissante. En voulant épargner le jeune, ces adultes ne protègent-ils pas, par projection et identification, l'enfant qui continue de vivre en eux ? Ne tentent-ils pas de protéger une certaine représentation idéalisée qu'ils se font de « l'innocence infantile » ? Le psychisme de l'adulte fonctionne alors comme celui d'un enfant au stade de la « pensée magique » : ce qui n'est pas nommé, n'existe pas... et on n'en parle pas. Parfois bien légitimement éprouvés, certains adultes sont tentés d'adopter le silence, se sentant démunis ou pris eux-mêmes par l'angoisse. Mentir est à éviter car l'enfant finit par découvrir tôt ou tard la vérité. Avec Dolto, nous avons appris à considérer l'enfant comme un être de langage (6). Il se nourrit autant de nos paroles que de nos soins, des paroles qui vont combler aussi l'absence. Dans la rencontre, veillons à utiliser un langage clair, simple et adapté à l'âge développemental, aux éventuelles difficultés cognitives ou psycho-affectives de l'enfant, en osant évoquer nos propres peurs et incertitudes d'adulte. Encourageons-le à parler de ce qui le préoccupe. Si l'enfant se

questionne, on peut lui demander : « ta question est importante (autrement dit, tu as de la valeur), je vais essayer de te répondre, mais avant, pourrais-tu me dire ce que tu as compris ? ». Par ce procédé, on accède aux théories élaborées par l'enfant, ce qui permet de lui répondre en s'ajustant au mieux à son niveau de connaissance et à ses représentations. Une réponse authentique de la part de l'adulte autorise en général une appropriation de l'angoisse par l'enfant. Par ailleurs, expliquons-lui qu'il est normal de se sentir triste, inquiet(e), perdu(e) ou en colère (7, 8). Quant aux adolescents, ils peuvent faire montre d'un détachement par rapport à l'angoisse, se vivant comme peu concernés par la menace, forts d'une toute-puissance propre à cette période de l'existence. Sans verser dans un discours moralisateur, on gagne à saisir l'occasion d'ouvrir des temps d'échange centrés sur des considérations plus générales éventuellement d'ordre politique ou philosophique. Rappelons également que l'adolescent, camouflé derrière une apparente assurance, peut vivre des troubles anxieux majeurs, et ce parfois dans une grande solitude. Parler du COVID-19, c'est évoquer la question de la maladie parfois fatale. L'enfant ne se représente pas la mort comme l'adulte (9). Pour les plus jeunes (en-dessous de huit ans), elle n'est point universelle, irréversible. Ainsi, les réactions des enfants sont très différentes de celles des adultes, pouvant se manifester par des régressions, des troubles psychosomatiques voire de l'auto ou de l'hétéro-agressivité (10). Notons que moins l'enfant appréhende une situation, plus l'angoisse et la culpabilité l'envahissent. La culpabilité est aussi une façon de garder un peu de contrôle (mieux vaut être coupable qu'impuissant).

### VIVRE LA RÉALITÉ

Quand bien même les réactions d'évitement et de fuite sont salutaires, il n'est pas toujours possible d'échapper au Réel angoissant. Pensons à la maladie, au décès d'un proche, à une séparation. L'expression « ajouter de la vie aux jours » semble particulièrement adaptée aux circonstances actuelles. Toute crise majeure révèle voire amplifie les éléments de la réalité. Plutôt que de vouloir changer celle-ci, tentons d'activer un autre mouvement, celui d'un positionnement différent en mobilisant les ressources individuelles et celles de l'enveloppe partenariale socio-familiale. Concrètement, il s'agit de soutenir la créativité, la curiosité (la pulsion épistémophilique) dans une perspective de sublimation, ceci pour dépasser tant que faire se peut les pensées d'angoisse qui ont naturellement tendance à rétrécir le champ de la vie ; découvrir ou re-découvrir, seul et/ou en famille, un centre d'intérêt, une activité épanouissante, simple ou ludique... Si la parole permet l'expression d'un vécu et l'énonciation d'une subjectivité, l'acte, pour autant qu'il soit inscrit dans une élaboration, renforce le sentiment d'être quelque peu maître de son existence. Dans toute situation anxiogène, plus l'enfant est jeune, plus il est recommandé de veiller à la cohérence du cadre de vie. Ainsi, il pourra s'appuyer sur un fil conducteur scandant le rythme du quotidien, aux points de repère rassurants. Cet aspect est d'autant plus juste avec des jeunes

présentant des troubles neuro-développementaux. Mais c'est loin d'être évident pour de nombreuses familles ! Par ailleurs, reconnaissons que l'angoisse peut agir comme catalyseur des fonctionnements et dysfonctionnements individuels et groupaux. Si elle peut potentialiser et renforcer la solidité familiale, l'angoisse peut au contraire raviver les problématiques antérieures et intensifier la violence, l'enfant constituant par essence un être vulnérable. Mentionnons ici l'article 458bis du code pénal qui précise la responsabilité du praticien devant toute situation de danger impliquant les individus en état de vulnérabilité... Quant aux grands enfants et adolescents, la limite que représente une nouvelle réalité dictée par la société contrecarre l'élan naturel qui consiste à rejoindre le monde extérieur. Dans la crise actuelle, un paradoxe est présent étant donné qu'on impose de vivre exclusivement en famille, système censé être quitté pour éprouver son indépendance. « Privé de liberté », le jeune questionne les incohérences et failles du système. Angoisses, incompréhensions, limites drastiques constituent le terreau de possibles révoltes susceptibles d'enclencher des réactions violentes de part et d'autre...

#### DES SOINS SPÉCIFIQUES

En cas d'angoisses massives entravant le quotidien de l'enfant ou de l'adolescent, il s'avère indispensable de recourir à l'accompagnement spécialisé, s'appuyant entre autres sur l'approche psychothérapeutique. Quelle que soit l'orientation retenue, celle-ci conserve toute sa pertinence pour autant que le praticien fasse preuve de rigueur, d'empathie et de flexibilité psychique. Bien des voies thérapeutiques complètent utilement la psychothérapie. Abordons succinctement l'une d'entre elles, à savoir la méditation dite de pleine conscience (« mindfulness »). D'une manière générale, la pleine conscience, sollicitant la concentration et l'ouverture aux expériences internes, permet d'accorder, sans porter de jugement, toute son attention au moment présent afin d'être le plus en contact avec ses expériences vécues (11). Divers mécanismes d'action interviennent sur le plan neurobiologique. Plusieurs régions et circuits fonctionnels semblent impliqués; le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal ventro-médian, l'hippocampe, l'amygdale,

l'insula, la jonction temporo-pariétale, représentent quelques zones sollicitées, la méditation mobilisant en l'occurrence la régulation de l'attention et des émotions, la conscience corporelle, la réévaluation cognitive. Elle contient en soi un effet anxiolytique dont les répercussions positives dépassent la seule personne du jeune concerné (12). Comme cette approche thérapeutique suscite la surprise, l'enfant ou l'adolescent accepte plus volontiers de poursuivre d'autres axes de traitement. Il se vit acteur d'un processus, lui qui, parfois depuis longtemps, se sent oppressé par des angoisses massives. Par ailleurs, si les symptômes sont intenses, invalidants et/ou que la psychothérapie ne suffit pas à les contenir (par exemple en cas d'anxiété généralisée grave), un traitement psychopharmacologique peut être envisagé, associé à d'autres axes thérapeutiques. On retiendra aussi la médication en présence d'une comorbidité délétère. C'est toujours après une analyse soigneuse des tenants et aboutissants et discussion avec le jeune (si possible) et ses parents que la décision d'un tel traitement pourra être prise.

#### POUR CONCLURE

Suivons l'invitation de Lebrun à repenser notre rapport à la limite (13). Dans son dernier ouvrage, l'auteur fait le constat qu'il nous faut avoir le courage de reconnaître que le monde sans limite auquel nous « collaborons » depuis près d'un demi-siècle ne pouvait qu'aboutir à produire cet « immonde sans limite » dont nous nous lamentons aujourd'hui. D'après lui, nous sommes confrontés actuellement aux conséquences d'un raz-de-marée dont l'origine serait l'estompement dans le discours sociétal de la négativité inscrite dans la condition de l'être parlant. Lebrun observe que la limite, sous l'influence des sciences et des techniques, n'est plus progressivement perçue que comme une entrave au développement des possibles aussi bien qu'au déploiement de chaque individualité. Pourtant, la limite, loin d'être seulement une limitation, est la condition irréductible pour qu'existe du tiers. Il rappelle aussi que les mots constituent la tiercéité définitoire de notre humanité; en d'autres termes, les mots sont en eux-mêmes des limites (13). Cette crise permettra peut-être de repenser notre manière d'être et de nous énoncer ...

## RÉFÉRENCES

1. Delion P. *Etre porté pour grandir*, temps d'arrêt Fédération Wallonie-Bruxelles, 2019.
2. deBecker E. *La pleine conscience comme premier temps thérapeutique des troubles anxieux chez l'enfant*, Annales Médico-Psychologiques, Doi : 10.1016/j.amp.2019.10.011.
3. Denis H. *Traiter les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent* Du diagnostic à la prise en charge Dunod 2017.
4. Denis H., Baghdadli A., *Trouble anxieux chez l'enfant et l'adolescent* EMC pédopsychiatrie 12/07/16 [37-201-A-30] 10.1016/S0246-1072(16)70042-3
5. Natanson J. *La peur et l'angoisse*, Imaginaire et Inconscient, vol. 22, no. 2, 2008, pp. 161-173.
6. Dolto F. *Parler de la mort*, Gallimard, 1998.
7. Julliard A-D. *Deux petits pas sur le sable mouillé*, Les Arenes, 2011.
8. Julliard A-D. *Une journée particulière*, Les Arènes, 2013
9. Chazelle Y. *L'enfant face à la maladie grave et à la mort*, Jusqu'à la mort accompagner la vie, vol. 114, no. 3, pp. 5-10, 2013.
10. Romano H. (dir) *Accompagner le deuil en situation traumatique*, Paris, Dunod, 2015.
11. Bibeau M., Dionne F., Leblanc J. *Can compassion meditation contribute to the development of psychotherapists' empathy? A Review Mindfulness*, 7, 2016, pp. 255-263.
12. Gotink R.A. et al. *Standardised Mindfulness-Based Interventions in Healthcare: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses of RCTs* PLoS ONE, 10, 2015, p. e0124344.
13. Lebrun JP *Un immonde sans limite*, ERES, 2020.

## CORRESPONDANCE

Pr. EMMANUEL DE BECKER  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Psychiatre infanto-juvénile  
Avenue Hippocrate, 10  
B 1200 Bruxelles  
emmanuel.debecker@uclouvain.be

# Louvain édical



Suivez nous également sur  
[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)  
et **#LouvainMedical**



# Imagerie thoracique du COVID-19

Amin Mahsouli\*, Melissa Grillo\*, Nadia Amini, Souad Acid, Emmanuel Coche, Benoît Ghaye

## Chest imaging in COVID-19

In December 2019, a new type of coronavirus (SARS-CoV-2) spread from China to all around the world. Chest imaging has emerged as a valuable tool for the workup of COVID-19, notably for triaging symptomatic patients to COVID-19 or non-COVID-19 units in anticipation of the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) results. The findings observed on computed tomography (CT) in this context are highly sensitive, but they are not specific for this pathology. Chest CT most frequently reveals bilateral multilobar ground-glass opacities with a peripheral or posterior distribution. A correlation has been demonstrated between the radiological extent and evolution of chest findings and the clinical course of the disease. CT lesions may precede the onset of symptoms, which confirms the high sensitivity of this technique. This literature review was aimed at highlighting the usefulness of chest imaging in the diagnosis of COVID-19, which exhibits typical and less typical CT features, as well as radiological severity criteria, and in the triaging of patients.

### KEY WORDS

Chest CT, COVID-19, pneumonia, ground glass, pulmonary embolism

Décembre 2019 a vu l'apparition d'un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) originaire de Chine qui s'est propagé à travers le monde. L'imagerie thoracique a démontré son rôle précieux dans la mise au point de cette pneumopathie. Elle a notamment prouvé son efficacité en cas de symptômes respiratoires nécessitant une prise en charge hospitalière pour orienter les patients en unité COVID-19 ou non COVID-19, en anticipation des résultats de la RT-PCR. Les résultats tomodensitométriques (TDM) observés dans le cadre de la pneumopathie COVID-19 montrent une sensibilité élevée mais ne sont cependant pas spécifiques à cette pathologie. Les signes les plus souvent retrouvés en TDM sont les opacités en verre dépoli de topographie périphérique et bilatérale, avec une atteinte plurilobaire et essentiellement postérieure. Une corrélation a été démontrée entre la gravité du tableau clinique et l'extension des lésions TDM. Celles-ci peuvent précéder l'apparition des symptômes, ce qui confirme le caractère très sensible de cette technique. Cette revue de notre expérience et de la littérature a donc pour but de mettre en avant l'utilité de l'imagerie thoracique dans le diagnostic d'infection au COVID-19 avec ses aspects TDM typiques et moins typiques ainsi que les critères de gravité et son rôle comme outil de triage des patients.

### Abréviations

RT : radiographie thoracique

TDM : tomodensitométrie

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

USI : unités de soins intensifs

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

OMS : organisation mondiale de la santé

\*Les deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de l'article

### RÔLE DE L'IMAGERIE

Dans l'absolu, l'imagerie thoracique n'a jamais prouvé son utilité dans l'atteinte virale des voies aériennes inférieures (1). La littérature la concernant est néanmoins déjà devenue plus riche et intéressante durant les épidémies précédentes du *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) et du *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), déjà dues à deux autres types de coronavirus, pointant les anomalies observées sur la radiographie thoracique (RT) comme un des critères de la définition du SARS par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cependant, durant les quatre premiers mois de 2020, plus de 200 papiers ont déjà été publiés sur l'imagerie du COVID-19 dû à un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2. Simple compétition à la publication ? Si la qualité et la pertinence de bon nombre de ces publications sont critiquables et très variables, elle

a cependant montré l'efficacité de l'imagerie dans la détection des anomalies précoces de la pneumonie virale COVID-19 permettant, entre autres, le triage des patients symptomatiques qui nécessitent une hospitalisation en isolement ou non en l'absence ou dans l'attente du résultat du test de référence, la RT-PCR. Elle permet également de suggérer d'éventuels diagnostics différentiels ou une complication comme une surinfection bactérienne. Les séries chinoises sur le COVID-19 n'ont quasi investigué que la sémiologie et les performances de la tomodensitométrie (TDM) thoracique, laissant la RT de côté. Les performances de la TDM sont très variables en fonction des séries avec des sensibilités variant de 44 à 98 % (en moyenne de l'ordre de 90 %) tandis que la spécificité varie entre 25 et 94 % (en moyenne inférieure à 50 %) (2-5). La sensibilité pourrait augmenter en fonction du délai par rapport à l'apparition des symptômes : 84 % entre les jours zéro et cinq, et 99 % entre les jours six et onze (6). Dans les stades très précoces de la maladie, une TDM faussement négative est rapportée dans 2 à 56 % des cas (2,7). C'est ainsi une valeur prédictive négative trop basse (42 %) qui contre-indique la TDM comme test de screening chez des patients asymptomatiques (4). Par comparaison, la sensibilité de la RT-PCR dans les premières séries était assez variable et se situait entre 37 et 83 % (en moyenne de l'ordre de 70 %) en fonction de la charge virale, de la durée des symptômes et de la qualité du prélèvement, alors que la spécificité était quasi parfaite (8,9). La première vague de séries chinoises a ainsi rapporté de nombreux exemples de patients avec un test RT-PCR négatif mais avec des anomalies TDM évocatrices de pneumopathie virale. Dans l'étude publiée par Ai *et al.* basée sur 1041 patients pris en charge à Wuhan entre janvier et février 2020, 601 (59 %) avaient une RT-PCR positive et 888 (88 %) avaient des lésions pulmonaires à la TDM (2). Dans ce cas de figure, le test RT-PCR doit être réalisé à nouveau et, en cas de négativité persistante, recourir éventuellement à un lavage broncho-alvéolaire. Plus récemment, des sensibilités de la RT-PCR de l'ordre de 95 % ont été rapportées (10).

La place de la RT est en revanche plus débattue. Si les séries chinoises prônaient la TDM en première intention, les recommandations européennes et américaines ne vont que peu en ce sens. La RT est ainsi souvent le premier examen recommandé pour les patients suspects de COVID-19. La TDM ne serait indiquée qu'en seconde intention, en cas de RT négative ou indéterminée, en cas de discordance entre la clinique et la RT, ou en cas de sévérité ou de dégradation clinique. Dans une étude de Wong *et al.*, la sensibilité de la RT était de 69 % et la radiographie était positive avec une première RT-PCR faussement négative dans 9 % des cas (11). Néanmoins, ces résultats peuvent différer en fonction des habitudes et des directives des organismes de santé de chaque pays. En effet, lorsque les patients sont encouragés à

se présenter à l'hôpital le plus rapidement possible après le début des symptômes, comme ce fut le cas en Chine, la RT a probablement peu de valeur. La haute sensibilité de la TDM thoracique prévaut pour trier et isoler les patients. Au contraire, dans les pays occidentaux où il a été recommandé de rester chez soi jusqu'au développement de symptômes plus avancés, la première RT réalisée est le plus souvent pathologique. Outre son coût peu élevé, une faible irradiation du patient et la rapidité d'exécution, la RT a comme autre avantage de pouvoir être réalisée en chambre isolée, évitant la contamination lors de déplacements jusqu'en salle de TDM par exemple. En plus de son utilité dans l'évaluation de la progression de la maladie, la RT a la capacité de mettre en évidence d'autres diagnostics comme une pneumopathie bactérienne (condensation lobaire), un pneumothorax ou un épanchement pleural dans le décours de l'hospitalisation. Le recours à la RT, compte tenu de ces données, permettrait d'alléger la tâche du service de radiologie et de pallier la réduction de la disponibilité du scanner dans certains centres causée entre autres par les mesures d'hygiène drastiques à appliquer après chaque utilisation. Néanmoins, le choix de la technique et des indications pour chacune d'elles est laissé à la libre appréciation de chaque équipe en fonction de ses capacités et de son expertise (8).

Selon les recommandations de la Fleischner Society, une imagerie est indiquée en cas de suspicion d'infection au COVID-19 chez des patients nécessitant une hospitalisation indépendamment du résultat du test RT-PCR. En effet, même en cas de positivité, l'imagerie permet d'avoir un examen de base et d'identifier d'éventuelles anomalies cardio-pulmonaires sous-jacentes qui affinent la stratification du risque d'aggravation clinique. Elle est également indiquée en cas d'aggravation des symptômes chez les patients infectés (confirmés). Elle n'est pas indiquée comme dépistage chez des patients asymptomatiques ni chez les patients infectés (confirmés) ne nécessitant pas d'hospitalisation (par exemple en cas de symptomatologie légère à modérée). Les résultats de l'imagerie, que ce soit la TDM ou la RT, sont à corrélérer avec la probabilité clinique *a priori* de COVID-19 vu leur faible spécificité. Particulièrement, la découverte fortuite de lésions pulmonaires suggestives de pneumopathie virale doit mener à un test RT-PCR pour le SARS-CoV-2 et à sa répétition en cas de premier test négatif. Concernant les patients intubés en unités de soins intensifs (USI), il n'est pas indiqué de réaliser une RT quotidienne s'ils sont cliniquement stables (8).

Il est enfin important de rappeler qu'un examen TDM normal n'exclut pas une infection de type COVID-19, notamment dans les 3 premiers jours de la symptomatologie (7).

## IMAGERIE TYPIQUE ET ATYPIQUE

Très semblable à celle décrite dans le SARS et le MERS, une large variété de lésions pulmonaires a été décrite pour le COVID-19 en TDM (et RT) thoracique (11). Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent d'après deux revues de la littérature de Salehi *et al.* et de Ye *et al.* : opacités en verre dépoli (87 %), atteinte bilatérale des lésions (80 %), distribution périphérique (75 %), atteinte multilobaire (89 %), topographie postérieure des lésions (80 %) et condensations parenchymateuses (33 %) (Figures 1-3) (13,14). Ces opacités en verre dépoli ont souvent été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de *crazy-paving* (davantage observé dans un stade plus tardif) (Figures 1 et 3). Les lobes inférieurs sont les plus atteints et le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie. Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé (15).

La fréquence de ces signes varie en fonction des études et du stade d'avancement de la maladie. D'autres signes comme l'élargissement des vaisseaux au sein des opacités en verre dépoli, des masses/nodules, les signes du halo ou du halo inversé, et des opacités linéaires dont l'épaississement des septas interlobulaires ont été décrits de manière variable (Figure 4) (3). La présence d'un épanchement pleural ou d'un épaississement pleural isolé ou adjacent aux lésions a aussi été décrit dans l'atteinte pleurale (13, 14).

L'ensemble de ces signes, même s'ils sont décrits comme "typiques" ou "évocateurs" du COVID-19, ne sont pas spécifiques et d'autres pathologies peuvent présenter ce pattern comme d'autres pneumopathies virales dont l'Influenza, la pneumonie organisée, l'atteinte pulmonaire sur toxicité médicamenteuse ou les connectivites. La présomption clinique *a priori* de COVID-19 est donc primordiale.

En revanche, si ces lésions présentent d'autres caractéristiques comme une topographie péri-hilaire, péribronchovasculaire, unilatérale ou sans localisation claire, il faudra évoquer, en fonction de l'histoire clinique du patient, d'autres diagnostics comme une pneumonie d'hypersensibilité, une infection dite "atypique" (p. ex. à *Pneumocystis Jirovecii*) ou encore une hémorragie alvéolaire diffuse.

D'autres signes sont atypiques ou négatifs pour le COVID-19 et orientent davantage le diagnostic vers d'autres pathologies. Citons par exemple la présence d'une condensation lobaire ou segmentaire (pneumopathie bactérienne), la cavitation d'une pneumopathie nécrosante, des images en arbres en bourgeons signant une bronchiolopathie très inhabituelle dans le COVID-19 à l'inverse de bon nombre d'autres pathologies infectieuses (4).

Figure 1.



Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit.

Figure 2a.

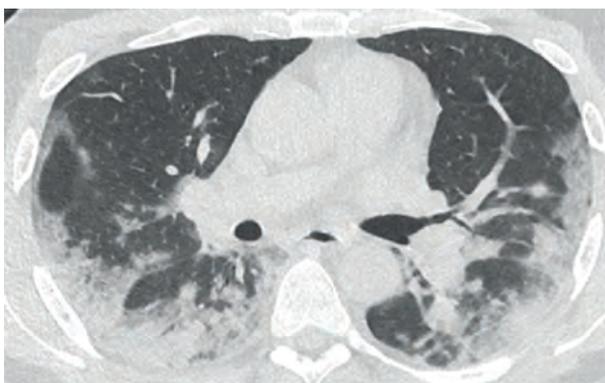
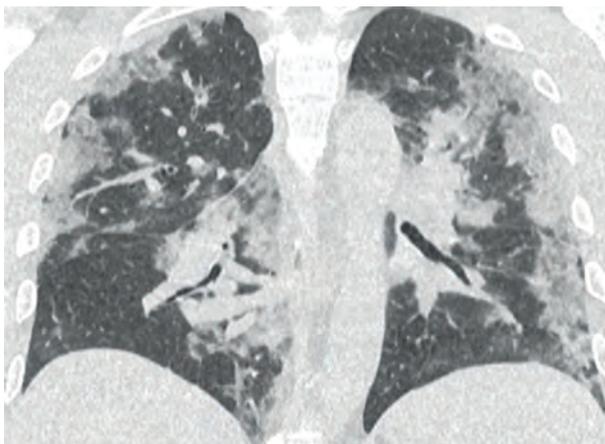


Figure 2b.



Association de lésions mixtes (opacités en verre dépoli et condensations) de topographie principalement périphérique, dans un plan axial (a) et coronal (b).

Figure 3.

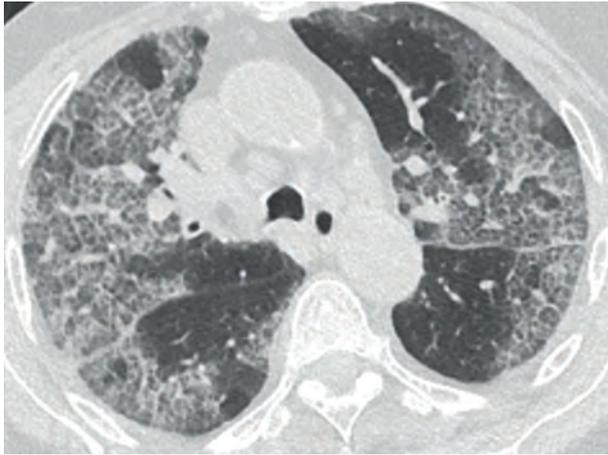
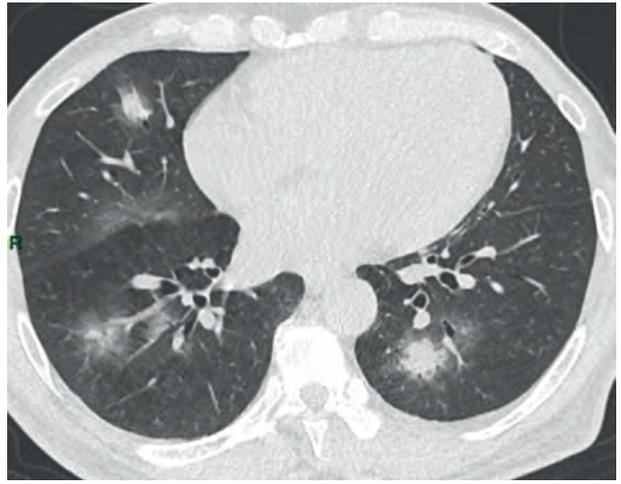


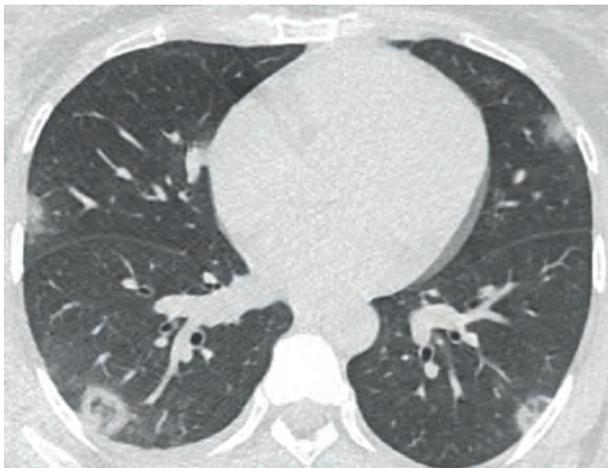
Image typique de "crazy paving" caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein des plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale.

Figure 4a.



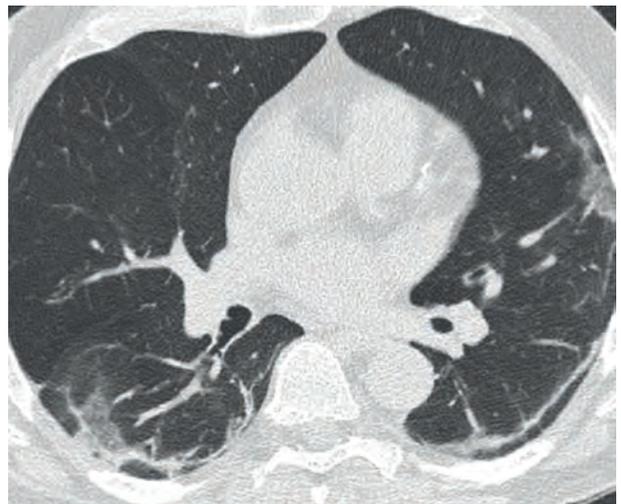
Condensations nodulaires bilatérales entourées de verre dépoli (signe du halo), observées dans la pneumonie organisée. Présence également d'une plage de verre dépoli lobaire moyenne.

Figure 4b.



Plages nodulaires focales de verre dépoli de topographie périphérique, entourées d'un anneau de consolidation alvéolaire au niveau des lobes inférieurs (signe du halo inversé), évoquant également un aspect de pneumonie organisée.

Figure 4c.



Bandes de condensations curvilignes sous-pleurales dans les régions postérieures, évoquant également des lésions de pneumonie organisée.

Afin de faciliter l'interprétation et améliorer la communication des résultats entre radiologues et cliniciens, différentes sociétés ou équipes ont mis en exergue l'importance d'un compte-rendu structuré et uniformisé utilisant des termes radiologiques clairs et standardisés comme les systèmes de classification CO-RADS et COVID-RADS (9,13). La Société de Radiologie Nord-Américaine (RSNA) a ainsi proposé une classification en 4 catégories des manifestations TDM du COVID-19 : 1) *typique* reprenant les signes les plus fréquents, 2) *indéterminée* comprenant des manifestations moins « typiques », 3) *atypique* composée des signes non ou exceptionnellement

rapportés et 4) *négatif* sans signe de pneumopathie (4). Ces systèmes de classification auraient également l'avantage d'augmenter la spécificité de l'imagerie pour les catégories "typique" ou "très haute suspicion" de COVID-19 (9). En l'absence ou dans l'attente des résultats de la RT-PCR, ils doivent être interprétés de concert avec les données cliniques et biologiques afin de préciser le diagnostic clinique de COVID-19. Leur valeur prédictive positive sera bien évidemment dépendante de la prévalence de la maladie et d'éventuelles autres pathologies présentant des manifestations radiologiques proches (p.ex Influenza) au moment de la réalisation de l'examen.

Sous réserve de données limitées de la littérature concernant les manifestations de la pneumopathie à COVID-19 dans la catégorie d'âge pédiatrique, la plupart des patients inclus dans les études montrent une atteinte parenchymateuse plus modérée avec moins de lobes atteints, des lésions pulmonaires de plus petite taille et un nombre plus important de TDM normales par rapport à l'atteinte chez les adultes. Cependant les manifestations parenchymateuses restent globalement les mêmes, avec une fréquence relativement plus importante d'une distribution péri-bronchique des opacités pulmonaires ainsi que des épaississements des parois bronchiques dans la population pédiatrique (16,17).

## ÉVOLUTION DES MANIFESTATIONS TDM AU COURS DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

Il semble y avoir une corrélation entre l'évolution des lésions parenchymateuses, la durée de la maladie et l'évolution clinique du patient. En effet, au début de la maladie (J 0-4 après le début des symptômes), les opacités en verre dépoli prédominent et siègent dans un nombre limité de lobes. Pour rappel, plus de la moitié des patients peut avoir une TDM thoracique normale dans les 3 premiers jours. On observe avec le temps (J 5-8) le développement de réticulations au sein des zones en verre dépoli ("*crazy-paving*") mais surtout une extension des lésions entreprenant davantage de segments et de lobes pulmonaires. Ensuite (J 9-13) apparaissent des condensations et des lésions mixtes (association de verre dépoli et condensations) (Figure 2) dont certaines prenant des caractéristiques de pneumonie organisée (les signes du halo et du halo inversé ont entre autres été décrits) et des bandes de condensations curvilignes sous-pleurales considérées par certains comme typiques du COVID-19 (Figure 4) (9). Des réticulations associées à des bronchectasies et le développement d'épaississements des septa interlobulaires irréguliers ont été observés après la deuxième semaine de maladie et suggèreraient l'évolution vers une fibrose. Les signes TDM coïncidant avec une amélioration clinique montrent une résolution progressive des condensations qui laissent à nouveau place à du verre dépoli et une régression du nombre de lobes atteints (également > J 14) (15, 18).

Le maximum de l'étendue des lésions parenchymateuses a lieu entre 6 et 11 jours (pic à J 10) après le début des symptômes et concorde avec le temps moyen de 10,5 jours après lequel les patients nécessiteraient une admission à l'USI (19,20).

Au vu de la ressemblance des lésions et du pattern d'évolution avec le SARS et le MERS, il sera intéressant d'investiguer à long terme les anciens patients COVID-19 positifs afin d'évaluer les séquelles potentielles comme la fibrose observée chez les

anciens patients atteints par ces autres coronavirus (12).

## SIGNES DE GRAVITÉ

Parmi les manifestations pulmonaires TDM du COVID-19, certaines ont été identifiées comme étant associées à des formes avancées, sévères ou à des complications de la maladie. Par exemple : la présence d'adénopathies et de condensations parenchymateuses « pures » unilatérales ou systématisées évoquant une surinfection, la présence d'un bronchogramme aérique et d'un épaississement des septa interlobulaires. Ce dernier et la présence ou l'apparition d'épanchements pleuraux observés dans les stades sévères ou avancés de l'infection pourraient être liés à une surcharge hydrique pulmonaire, à un phénomène parapneumonique concomitant ou une atteinte de type cardiomyopathie du COVID-19. À noter que ces patients ont souvent d'autres comorbidités favorisant l'apparition de ces signes (insuffisance rénale ou cardiaque, diabète, obésité, etc.) (21). À terme, les patients avec les atteintes les plus sévères sont à risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) nécessitant une prise en charge en USI. La majorité des patients décédés d'un COVID-19 fait partie des patients ayant présenté un SDRA (15).

Tout comme pour le SARS, l'extension et la gravité des lésions en imagerie auraient également une valeur pronostique. En effet, les patients dans un état clinique sévère auraient un nombre plus important de segments pulmonaires atteints (9 ou plus) (21). Par ailleurs, la Société Française de Radiologie a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, utilisée dans notre établissement, avec plusieurs stades comprenant une atteinte minimale (<10 %), modérée (10-25 %), importante (26-50 %), sévère (51 à 75 %) et critique (>75 %) (22). Un risque d'évolution défavorable a davantage été observé chez les patients avec une atteinte importante et sévère sur l'imagerie initiale (23). Certaines études sont en faveur du caractère prédictif de cette gradation de l'étendue des lésions en TDM. L'établissement de scores d'atteinte pulmonaire permettrait d'évaluer le pronostic du patient et la nécessité d'une prise en charge en USI (24). Les développeurs de l'Intelligence Artificielle ont très vite réagi et rapidement développé divers programmes de détection et quantification des lésions. De nombreuses études sont en cours ou sont déjà publiées notamment quant au triage ou au pronostic des patients COVID-19 en se basant soit sur l'imagerie seule, soit sur l'association de celle-ci et de données cliniques ou autres (25).

À nouveau il faut insister sur le fait qu'il faut considérer dans l'analyse le délai entre la réalisation de la TDM et le début des symptômes. Des anomalies

initialement modérées au début de la maladie (J 0-4) peuvent s'aggraver secondairement dans les jours suivants et atteindre des stades sévères voire critiques.

Enfin, un taux plus élevé d'embolie pulmonaire a été rapporté chez les patients avec une atteinte COVID-19 sévère par rapport aux patients non COVID-19 en USI ou se présentant en salle d'urgences. Cette constatation pourrait être liée au fait que le virus causerait également une atteinte vasculaire ou une coagulopathie. Grillet *et al.* (26) suggèrent de réaliser une TDM avec injection de produit de contraste chez les patients (avec suspicion de COVID-19) se présentant avec un état clinique sévère ou lors d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire afin d'exclure des caillots endovasculaires associés à la pneumopathie virale.

## AUTRES ATTEINTES

Les poumons ne sont pas les seuls organes atteints dans le COVID-19. Le système nerveux et plus particulièrement le cerveau peuvent aussi être un site d'atteinte virale et provoquer des maladies neurologiques. Helms *et al.* ont observé chez les patients COVID-19 ayant bénéficié d'une IRM cérébrale, une prise de contraste leptoméningée chez 62 %, une lésion ischémique chez 23 % et des anomalies non systématisées de la perfusion cérébrale chez 100 % des patients ayant bénéficié de cette séquence (27). D'autres organes peuvent être atteints par le COVID-19 comme le coeur, engendrant chez des patients sans cardiopathie préalable, des myocardites, des troubles du rythme et une majoration du risque d'infarctus du myocarde. Des atteintes cutanées, rénales, du tractus digestif, hépatiques et oculaires ont entre autres été également décrites (28, 29).

## CONCLUSION

L'apport de l'imagerie thoracique dans la prise en charge du COVID-19 réside principalement dans la détection précoce des lésions pulmonaires. En effet, même si le test RT-PCR reste l'outil diagnostique de référence, il présente un certain délai de résultat, ce qui peut poser problème pour le triage ou la prise en charge immédiate des patients infectés ou non. La RT est actuellement globalement l'examen réalisé en première intention. La TDM thoracique offre une bonne sensibilité mais une spécificité très modeste. Des lésions pulmonaires "typiques" ont été décrites en TDM et il est important de préciser leur extension car elle est corrélée à la sévérité clinique présente ou à venir de la maladie. Il est important d'utiliser un compte-rendu structuré basé sur des modèles proposés par les sociétés savantes française (SFR) ou américaines (RSNA, ACR, STR) de radiologie, permettant une standardisation de l'interprétation et la communication claire des résultats d'imagerie.

La RT-PCR et l'imagerie thoracique semblent donc jouer un rôle complémentaire dans le diagnostic du COVID-19, avec de plus des indications sur la sévérité de l'atteinte grâce à l'imagerie (5,25).

## RÉFÉRENCES

1. Cao AM, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 26;2013(12):CD009119. doi: 10.1002/14651858.CD009119.pub2. PMID: 24369343; PMCID: PMC6464822.
2. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al*. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26 : 200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
3. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, *et al*. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.2020201237. Epub ahead of print. PMID: 32243238.
4. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, *et al*. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020 Apr 28. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524. Epub ahead of print. PMID: 32324653.
5. Dangis A, Gieraerts C, De Bruecker Y, Janssen L, Valgaeren H, Obbels D, *et al*. Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* Vol. 2, No. 2, April 2020 doi: 10.1148/ryct.2020200196.
6. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, *et al*. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Mar 19:200843. doi: 10.1148/radiol.2020200843. Epub ahead of print. PMID: 32191587.
7. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, *et al*. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. Epub ahead of print. PMID: 32077789.
8. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, *et al*. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020 Apr 7:201365. doi: 10.1148/radiol.2020201365. Epub ahead of print. PMID: 32255413.
9. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, Stöger L, Beenen L, *et al*. "COVID-19 Standardized Reporting" Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020 Apr 27:201473. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Epub ahead of print. PMID: 32339082.
10. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020 Mar 16:200988. doi: 10.1148/radiol.2020200988. Epub ahead of print. PMID: 32175814.
11. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, *et al*. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2019 Mar 27:201160. doi: 10.1148/radiol.2020201160. Epub ahead of print. PMID: 32216717.
12. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezaezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May;214(5):1078-1082. doi: 10.2214/AJR.20.22969. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32108495.
13. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Eur Radiol*. 2020;1-13. doi:10.1007/s00330-020-06863-0.
14. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Mar 19:1-9. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0. Epub ahead of print. PMID: 32193638; PMCID: PMC7088323.
15. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 14:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034. Epub ahead of print. PMID: 32174129.
16. Foust AM, Phillips GS, Chu WC, Daltro P, Das KM, Garcia-Peña P, *et al*. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Vol.2, No.2. Apr 23 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200214>.
17. Chen A, Huang J, Liao Y, Liu Z, Chen D, Yang C, *et al*. Differences in Clinical and Imaging Presentation of Pediatric Patients with COVID-19 in Comparison with Adults. *Radiology*. 2020 Apr 6. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200117>.
18. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al*. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13:200370. doi: 10.1148/radiol.2020200370. Epub ahead of print. PMID: 32053470.
19. Wang , Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, *et al*. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study [published online ahead of print,2020Mar19].*Radiology*.2020;200843. doi:10.1148/radiol.2020200843.
20. Shi H, Han X, Jiang N, Osamah A, Gu J, Fan Y, *et al*. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

21. Yu M, Dan X, Lan L, Mengqi T, Rufang L, Shuhan C, *et al.* Thin-section Chest CT Imaging of Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* Vol. 2, No. 2. Apr 23 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200126>.
22. Epidémie de COVID-19 : compte-rendu structuré. Mars 2020. SFR. [http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/nws/News/2020/20200316-155630\\_175/src/nws\\_fullText/fr/CR%20TYPE%20COVID-19%20LAST.pdf](http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/nws/News/2020/20200316-155630_175/src/nws_fullText/fr/CR%20TYPE%20COVID-19%20LAST.pdf)
23. Ohana M. Avril 2020. COVID-19: Signes TDM de Gravité. Consulté sur <https://medzone.fr/view/view.php?t=lswRCLAbjdgGTHiPxfqo>
24. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 May;214(5):1072-1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125873.
25. Wu G, Yang P, Woodruff HC, Rao X, Li J, Li J, *et al.* Development of a tool for severity risk assessment and triage for COVID-19 patients at hospital admission: a multicenter study with external validation. *Lancet*, submitted 2020
26. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020 Apr 23:201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544. Epub ahead of print. PMID: 32324103.
27. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Apr 15: NEJMc2008597. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub ahead of print. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.
28. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multi-Organ Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Apr 28:100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618. Epub ahead of print. PMCID: PMC7187881.
29. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, *et al.* Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020 Apr 7:bjophthalmol-2020-316304. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304. Epub ahead of print. PMID: 32265202.

---

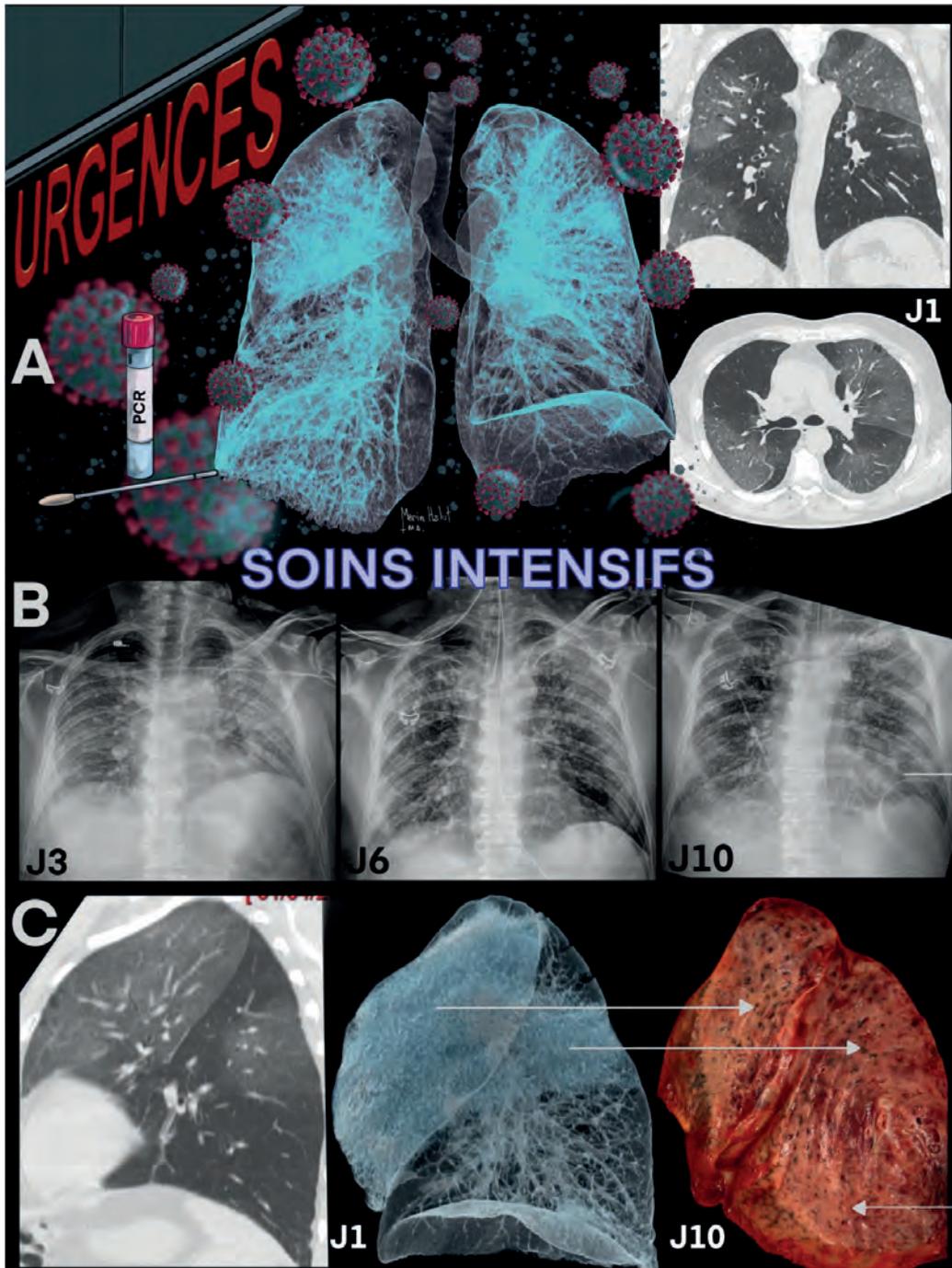
## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de radiologie, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. BENOIT GHAYE  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de radiologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles

# Illustration reprenant le trajet malheureux d'un patient ayant été infecté par le SARS-CoV2



Halut M, Coche E. Thanks to Schmit G, Vanhaebost J, De Spiegeleire X.

1. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200152. doi:10.1148/ryct.2020200152

**Figure A :** Patient de 73 ans avec antécédents de diabète, hypertension artérielle et hypercholestérolémie se présente aux urgences pour fièvre et toux. Une PCR et un CT thoracique sont réalisés : la PCR est positive pour COVID-19 et le CT montre des anomalies parenchymateuses de type « plages en verre dépoli », bilatérales et périphériques. Ces images sont communément reportées dans la littérature et possèdent la meilleure spécificité radiologique pour la pneumonie COVID-19'. Images de CT scanner en reconstruction de type « rendu de volume (VR) » et multi-planaire axiale et coronale.

**Figure B :** Relative stabilité des infiltrats flous et diffus sur les radiographies de thorax réalisées aux USI. Dégradation clinique du patient et décès 16 jours après l'apparition des premiers symptômes.

**Figure C :** Corrélation (flèches) entre les images en « verre dépoli » visibles au scanner (reconstruction multi-planaire sagittale, reconstruction VR sagittale) et les plages blanchâtres du parenchymes pulmonaires visibles lors de l'examen macroscopique.

# Publishing during the Covid-19 pandemic

To contribute to global research during this unprecedented Covid-19 pandemic, many researchers are eager to publish their latest discoveries in a quick open-access journal. The problem is that these publications don't have to undergo any peer-review procedures, posing a major threat for the integrity of scientific publishing as a whole!

What's more, when manuscripts are rushed, it's often the quality of the English that suffers, with sloppy syntax or spelling, not to mention a lack of adherence to instructions for authors. Here's where we step in. Send us whatever work you have for us to correct, review, and improve, and so you will find your chances of being published in a major peer-reviewed journal dramatically increase.



**Our editing experts deliver your paper back**

- Error-free with impeccable grammar
- Scientifically accurate
- Ready for submission
- Adapted to the journal's instructions

The infographic features a central illustration of a man in a white shirt and tie wearing a blue face mask and holding a phone to his ear. To his left is a list of four bullet points. To his right is a circular logo with a stylized 'C'.

Trust in our writing for your project's success! Send all your files to [info@cremerconsulting.com](mailto:info@cremerconsulting.com) for a detailed quote, free of charge.

Before we go, we would just like to express our heartfelt thanks to all of the healthcare professionals and other key players out there, risking their personal wellbeing in order to keep our society running smoothly. We can't tell you how grateful we are for all your help!

*Dr. Gabrielle Cremer and her team*

# Le (dé-) confinement, un enjeu humain et sociétal : Focus sur l'impact de « l'infodémie » de COVID-19 en Belgique francophone

Bernard Hanseeuw (1), Louise-Amélie Cougnon (2), Alexandre Heeren (3), Nathan Gurnet (4), Grégoire Lits (5)

(Easing) lockdown measures, a human and societal challenge: focus on the impact of the COVID-19 "infodemic" in French-speaking Belgium

Managing the health crisis we are facing goes far beyond managing the coronavirus epidemic. The lockdown measures implemented in response to the virus propagation have resulted in broad medical and societal impacts. In addition to the epidemic, an "infodemic" has been generated and is now spreading. For most individuals, this enormous and incessant flow of true and false information is difficult to manage. Moreover, academic physicians now occupy the media space, a situation they are not familiar with. In an academic effort to draw the attention of the Belgian government and experts to the central role of social sciences and humanities in getting out of the crisis, a neurologist has partnered with media sociologists as well as a psychologist specialized in anxiety disorders to better understand the impact of (mis-)information on people's behavior, with a particular focus on the differences that exist between the general public and health professionals.

## KEY WORDS

Social sciences, journalism, infodemic, anxiety, memory

La gestion de la crise sanitaire à laquelle nous sommes confrontés dépasse largement la gestion de l'épidémie de coronavirus. Les mesures de confinement prises en réponse à l'épidémie ont des impacts médicaux et sociétaux très larges. Parallèlement à l'épidémie évolue également une « infodémie », un flux énorme et incessant d'informations, vraies et fausses, difficiles à gérer pour les individus. Les médecins, et les médecins universitaires en particulier, se retrouvent dans un espace médiatique dont ils sont peu coutumiers. Dans le cadre d'un effort académique pour attirer l'attention du gouvernement et des experts sur l'importance des sciences sociales et humaines pour sortir de la crise, un neurologue s'est associé à des spécialistes de la sociologie des médias et à un psychologue expert des troubles anxieux pour mieux comprendre l'impact des sources de (més-) informations sur le comportement de la population, avec un accent particulier sur les différences existant entre le grand public et les professionnels de la santé.

Les semaines que nous vivons sont historiques, à plus d'un titre. Tout d'abord, nous sommes confrontés à la plus grande **épidémie** que la Belgique ait connu au cours de ce dernier demi-siècle. Rares sont les médecins qui étaient déjà en activité lorsque la précédente pandémie a frappé notre pays (1968-1969 : grippe de Hong-Kong).

Ensuite, la réponse apportée par la société belge à cette épidémie, le confinement de l'ensemble de la population, est un événement unique dans notre Histoire.

Le **confinement** a des impacts sur toute la société, sur les personnes malades et les bien-portantes ; la gestion de la « crise » dépasse donc largement celle de l'épidémie.

Enfin, l'épidémie de COVID-19 est accompagnée d'une « **infodémie** », c'est-à-dire un flux énorme et incessant d'informations, vraies et fausses, difficiles à gérer pour les individus. L'apparition du terme « infodémie » est liée au déclenchement de l'épidémie de COVID-19, à partir du moment où il fut utilisé par l'OMS pour désigner : « Le vaste volume de nouvelles et d'informations concernant le

COVID-19, et l'ambiguïté, l'incertitude, et parfois la mauvaise qualité, le caractère trompeur ou la nature carrément fautive de certaines d'entre elles ». Les propos du directeur général de l'OMS datant du 15 février 2020 sont particulièrement évocateurs :

« We're not just fighting an epidemic; we're fighting an infodemic. Fake news spreads faster and more easily than this virus, and is just as dangerous ».

*Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'OMS*<sup>1</sup>.

Comme médecins et comme universitaires, nous sommes au centre de cette Histoire. Tout d'abord, parce que nous soignons les patients, qu'ils nécessitent nos soins suite au COVID-19 ou à d'autres maladies urgentes. Ensuite, parce que nos activités de consultations et de soins non-urgents, mais aussi d'enseignement et de recherche, ont été modifiés de manière conséquente, voire interrompus, par le confinement. Nous sommes, collectivement, bien placés pour juger des conséquences positives et négatives des mesures de confinement, prises pour assurer la santé de nos patients. Enfin et surtout, parce que nous avons le devoir d'informer la société de la manière la plus correcte et la plus compréhensible sur nos connaissances quant à l'impact de l'épidémie et du confinement sur la santé de la population, dans toute sa diversité.

Conscient de l'impossibilité de maintenir un confinement strict jusqu'à la mise au point d'un vaccin, notre gouvernement a mis en place un groupe d'experts sur l'exit strategy. La composition de ce groupe fut soigneusement réfléchi, équilibrée entre les genres et les rôles linguistiques, entre les experts issus du monde médical et ceux issus du monde économique et social. Toutefois, dix experts pourraient difficilement représenter l'ensemble de l'activité d'un pays. Ainsi, plusieurs médecins en charge du traitement de pathologies « non-COVID » ont attiré notre attention sur les potentielles conséquences négatives du confinement, et de la réduction de l'offre de soins, pour le traitement des autres affections médicales. Qu'il s'agisse de la santé mentale, de l'allongement du délai d'admission des AVC (accidents vasculaires cérébraux) ou des infarctus, de la diminution de la fréquentation en salle d'urgence pour divers motifs, du dépistage des pathologies oncologiques, de l'éducation des enfants, tout médecin est concerné. La plupart des situations sont complexes : alors que l'épidémie fait des ravages en maison de repos, la solitude des personnes âgées est particulièrement meurtrière. Nos efforts doivent donc se concentrer sur ces questions complexes, par exemple en offrant du lien social tout en maintenant une distance physique. Qu'il s'agisse d'aide à l'utilisation des nouvelles technologies, de l'installation de parloirs ou de nacelles montant au balcon des résidents, entourer nos aînés n'a jamais été aussi important. Dans ce

contexte d'infodémie, le choix des termes utilisés par les médecins est clé et le terme de distance physique semble plus adéquat que celui de distance sociale. Nous n'avons jamais eu autant besoin de l'adhésion de la société à notre politique de santé. En tant que médecins, osons préconiser un lien social fort, et non distant...

Afin de ne pas limiter la réflexion aux aspects épidémiques et économiques, un collectif de cent-vingt-trois chercheurs en sciences sociales et humaines a fait offre de service académique au monde politique. L'initiative, coordonnée par les Professeurs Olivier Servais à l'UCLouvain (doyen ESPO) et Yves Moreau à la KULeuven, a rassemblé 38 contributions émanant d'académiques issus des onze universités du pays. Ces contributions furent structurées en six chapitres :

1. Politique, gouvernance, et management de la crise ;
2. Communication et technologie ;
3. Droit et Justice ;
4. Santé, famille et logement ;
5. Comportement social et migration ;
6. Education, culture et jeunesse.

Le document complet peut être obtenu sur le site internet de Carta Academica : <https://www.cartaacademica.org/post-COVID>. Ce travail conséquent fut réalisé en dix jours, entre le 6 et le 16 avril 2020. Si un seul message devait être retenu de ces différentes contributions, il serait de « **construire un savoir citoyen, critique** », sans doute l'objectif de toute humanité. Au vu de l'ampleur de ce travail et de l'importance de le communiquer rapidement, les différents auteurs n'ont pas eu la possibilité de lire ni d'approuver le contenu des autres contributions. Seuls les coordinateurs du projet eurent accès aux différentes propositions et retinrent dix recommandations principales qui furent publiées dans Le Soir le 17 avril 2020 :

1. **Un gel des loyers**, pendant toute la durée de la crise, **pour le logement public**. Pour le secteur privé, l'étalement des paiements sur plusieurs mois.
2. **Le développement des aides aux acteurs** et victimes à finalité publique : associatif, culture, médias, etc.
3. **Annulation de tous les examens**, tous les élèves passent automatiquement à l'année supérieure.
4. **Limitation de l'approche répressive** : la peur de la contagion et la limitation des libertés suscitent suffisamment d'angoisse et de frustration.
5. **Régularisation des sans-papiers** et accès au marché du travail en lien avec la main-d'œuvre urgente, notamment dans l'agriculture locale et durable.
6. **Organisation humaine de la possibilité de rendre hommage à ses défunts** pour chaque citoyen, en associant les acteurs de terrain.

7. **Réorganisation des maisons de repos en petites unités de 6 à 15 résidents** soignés par une équipe multidisciplinaire de 6 à 8 soignants.
8. **Représentation des femmes et des métiers de première ligne** dans les organes de décision (comité d'experts), notamment pour le déconfinement.
9. **Mise sur pied**, comme partie intégrante du processus de sortie du confinement, **d'un débat public**.
10. **Communication sur la sortie du confinement** qui ne marquera pas le retour à un état antérieur, mais le début d'un processus complexe d'adaptation à long terme.

J'ai eu l'opportunité de participer à ce travail grâce à une collaboration avec les Professeurs Grégoire Lits (UCLouvain, Institut Langage et Communication, ILC), Louise-Amélie Cougnon (ILC), et Alexandre Heeren (IPSY et IoNS, UCLouvain), travaillant par ailleurs avec l'ILC dans le cadre d'un projet commun sur l'utilisation des nouvelles technologies pour dépister le déclin cognitif <sup>2</sup>. Le lundi 30 mars 2020, nous lançons une enquête en ligne sur la perception du coronavirus, la mésinformation, l'anxiété et la confiance dans les sources d'information en Belgique francophone. Le 10 avril 2020, plus de trois mille belges y avaient répondu dont 588 professionnels de la santé (y inclus 308 médecins). En particulier, l'enquête s'est intéressée aux différences de perceptions entre les médecins et le grand public.

Un premier résultat est que les médecins s'informent davantage auprès de leurs pairs que le grand public, dont la source d'information se limite principalement aux médias traditionnels (Figure 1). Il faut souligner l'importance de ce résultat, d'autant que les

professionnels de la santé constituent la source d'information à laquelle les Belges francophones font le plus confiance au sujet du coronavirus (83%-93%).

Par ailleurs, les médecins pensent présenter plus de risques d'être infectés par le coronavirus que le grand public, vraisemblablement suite à leur exposition plus importante. En revanche, seuls 31% des médecins pensent que leur santé se détériorera fortement s'ils sont infectés, contre 51% du grand public (Figure 2).

Chiffre interpellant : 9% des médecins déclarent qu'ils n'iront pas à l'hôpital s'ils développent une autre maladie par peur d'y attraper le coronavirus ! Même si ce chiffre est inférieur aux 24% de la population générale qui éviteront aussi à tout prix les hôpitaux (Figure 2), il est significativement supérieur à 0% ; cela montre l'importance d'une communication claire et rassurante de la part des hôpitaux, afin de ne pas engendrer des complications et une surmortalité liée à une prise en charge tardive de pathologies non-COVID.

L'infodémie est un véritable problème car elle génère une incompréhension du virus et des mesures prises pour y remédier, ainsi que de l'anxiété et empêche la population, y inclus certains médecins, à adopter des pratiques efficaces de lutte contre la pandémie. Dans notre étude, un Belge francophone sur deux (50%) déclare avoir partagé des informations relatives au coronavirus sur les réseaux sociaux ; parmi ces Belges qui ont partagé de l'information sur le coronavirus, 10,4% reconnaissent avoir partagé par inadvertance de fausses informations. Si on extrapole les résultats de l'enquête à la population générale, cela signifierait que quelques 214.000 Belges francophones ont partagé de fausses informations !

**FIGURE 1. Sources d'informations concernant le coronavirus**

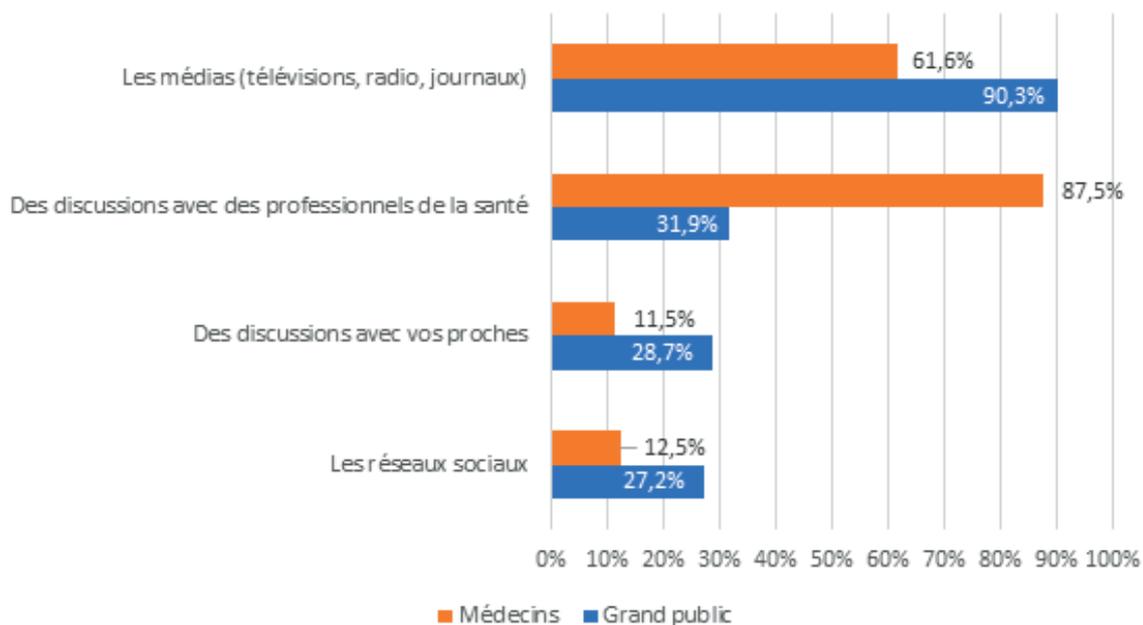


FIGURE 2. Perceptions des risques liés au coronavirus

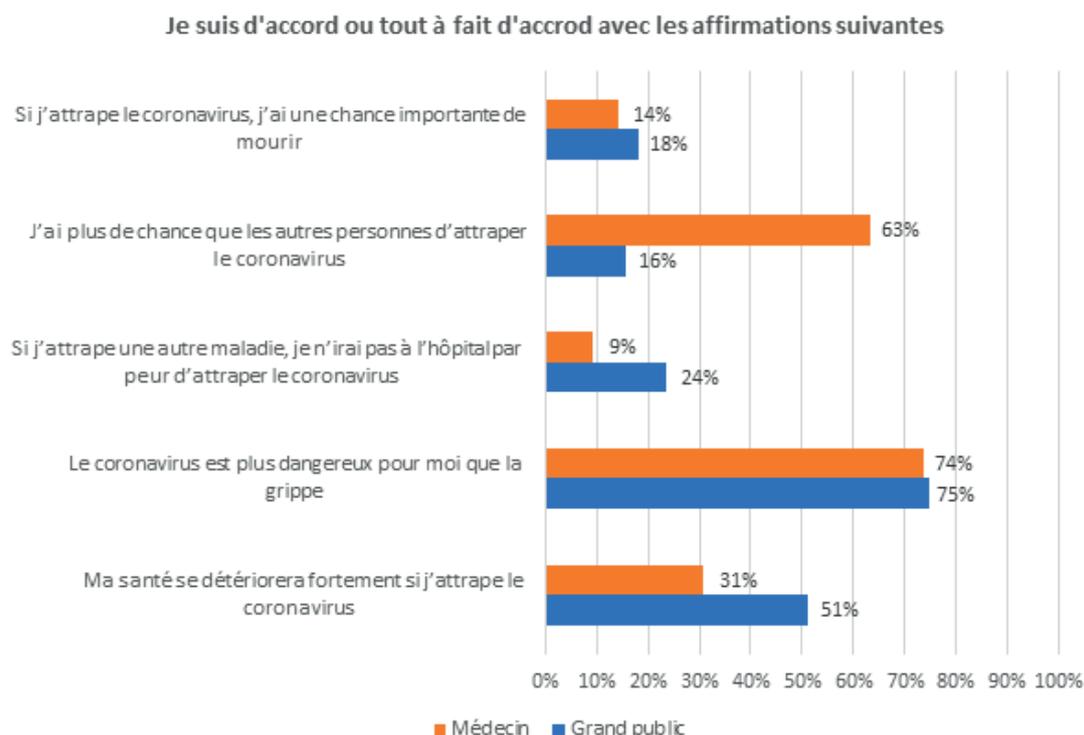
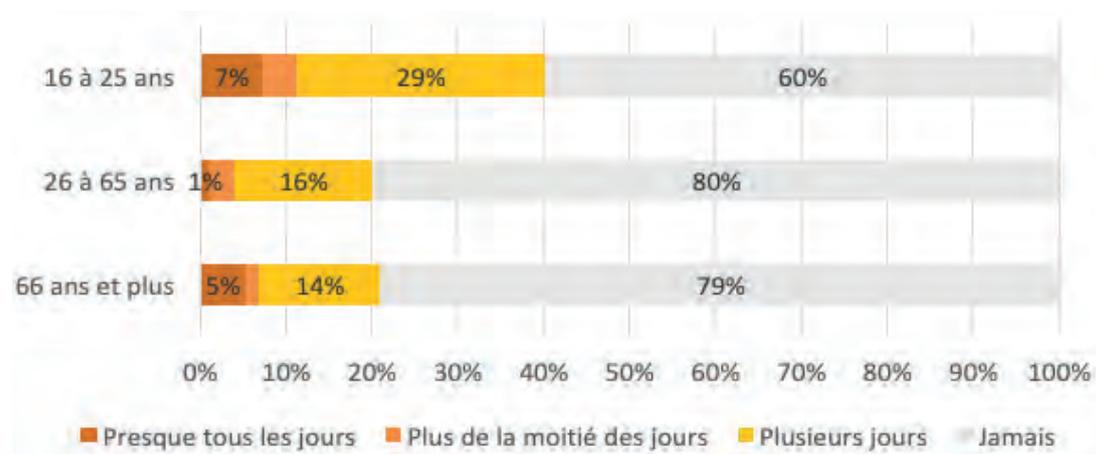


FIGURE 3. Analyse des plaintes mnésiques depuis le début de confinement selon l'âge



Notons qu'il existe des différences entre les générations du point de vue des sources d'information principales sur l'épidémie et les mesures gouvernementales. Les moins de 26 ans sont les plus nombreux (42%) à considérer les réseaux sociaux comme leur source principale d'informations contre 8% parmi les plus de 65 ans. Les jeunes sont en revanche plus nombreux à avoir conscience d'avoir été exposés à de fausses informations (62% contre seulement 18% pour les plus de 65 ans).

S'ils s'informent davantage que les autres classes d'âge sur les réseaux sociaux, les jeunes semblent en faire une utilisation plus critique et y partagent

moins d'information relative à l'épidémie. **Le groupe le plus à risque dans l'infodémie est donc le même que celui le plus exposé à l'épidémie de COVID-19, il s'agit des 66 ans et plus.** Quatre seniors sur dix (38%) ont partagé de l'information sur les réseaux sociaux et ils sont proportionnellement plus nombreux à reconnaître avoir partagé des contenus faux sur les réseaux sociaux (25% des seniors ayant partagé de l'information reconnaissent avoir partagé une mauvaise information).

Le questionnaire comportait une question évaluant subjectivement la capacité à retenir de nouvelles informations, avant et depuis le début du confinement. Trois personnes sur quatre estiment

ne jamais éprouver de difficulté à retenir des informations, mais pas loin de 4% éprouvent cette difficulté presque tous les jours. À noter : les jeunes de moins de 26 ans éprouvent le plus cette difficulté. Quatre jeunes sur dix se plaignent de leur mémoire depuis le début du confinement.

Toutefois, la majorité des jeunes qui se plaignent durant le confinement (86,6%) se plaignaient également de leur mémoire durant la période précédant le confinement. En revanche, un dixième de la population (10,5%) déclare ressentir une dégradation de la capacité à retenir des informations depuis l'instauration du confinement. Deux groupes semblent à risque : les plus jeunes et les plus âgés. J'émet l'hypothèse que les plus jeunes (<26 ans) éprouvent des difficultés de mémorisation dans le cadre de leurs études, qui, suite au confinement, sont accrues chez 13,4% des étudiants. Il est également tentant de spéculer sur le lien entre l'augmentation des plaintes mnésiques chez 12,7% de la population de plus de 65 ans et de possibles pathologies neurodégénératives au stade préclinique. Le confinement, comme toute source de stress, pourrait révéler des pathologies méconnues (Figure 4), mais il nous faudra davantage d'analyses et d'études pour pouvoir tirer des conclusions solides.

Le questionnaire comportait également une échelle d'anxiété en sept questions : la version francophone du GAD-7<sup>3</sup>, cotée sur 21 points. Après deux à trois semaines de confinement, un Belge sur quatre rapporte des symptômes d'anxiété élevés (>7/21) à très élevés (>14/21). Cette proportion est la plus

élevée chez les moins de 26 ans (un jeune sur trois). Le niveau d'anxiété est également plus élevé chez les femmes, mais n'est en revanche pas différent entre les médecins et le reste de la population. Assez logiquement, les personnes qui perçoivent le virus comme une menace importante sont également plus anxieuses, ainsi que celles qui estiment manquer d'informations pour comprendre les enjeux que pose la crise sanitaire (Figure 5) ; alors qu'inversement, une plus grande confiance dans les mesures prises par le gouvernement pour faire face à l'épidémie est associée à un plus faible niveau d'anxiété. Fait important à noter pour nous médecins : une confiance plus importante dans les professionnels de la santé est associée à un niveau d'anxiété plus élevé. Preuve, si c'était nécessaire, de l'importance de notre communication !

Les résultats de l'enquête sont accessibles sous forme infographiques à l'adresse :

<https://infogram.com/l-infodemie-COVID-19-en-belgique-enquete-de-lobservatoire-de-recherche-sur-les-medias-uclouvain-1hr4zqvzyzgo4yo?live>

Nous vous encourageons à participer à la seconde vague de l'enquête à l'adresse :

<https://limesurvey.uclouvain.be/limesurvey319/index.php/231235?lang=fr>

Merci pour votre aide à la compréhension de l'infodémie en Belgique francophone ! Merci pour votre communication claire à vos patients et dans les médias !

**FIGURE 4. Analyse de la dégradation subjective de la capacité à retenir des informations suite à l'entrée en période de confinement**

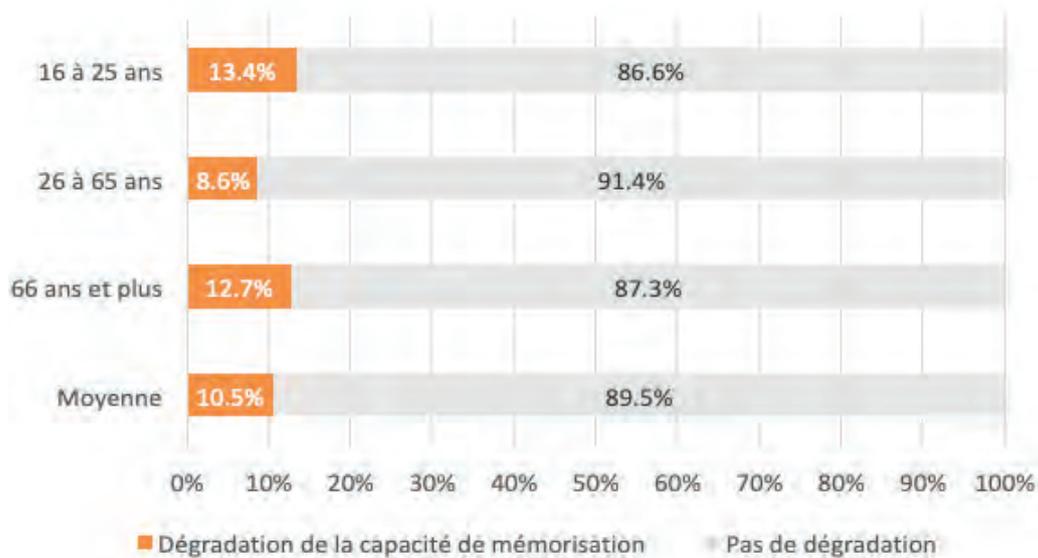
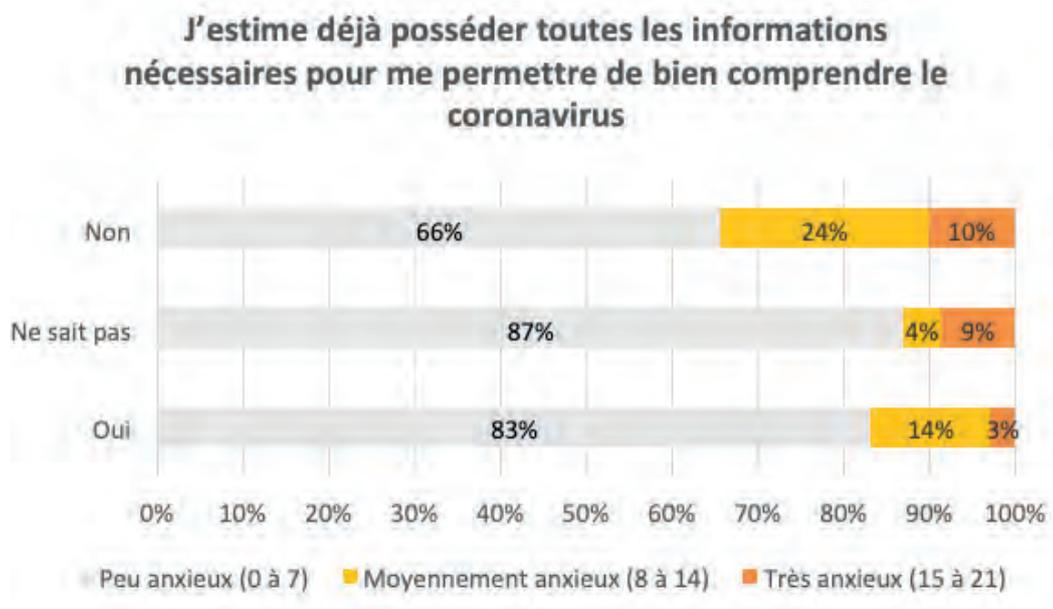


FIGURE 5. Niveau d'anxiété des Belges en fonction du niveau d'information



## RÉFÉRENCES

- Nielsen RK, Fletcher R, Newman N. *et al.* Navigating the 'Infodemic': How People in Six Countries Access and Rate News and Information about Coronavirus, *Misinformation, science, and media*, Avril 2020 Reuters Institute, University of Oxford, URL:<https://reutersinstitute.politics.ox.ac.uk/sites/default/files/2020-04/Navigating%20the%20Coronavirus%20Infodemic%20FINAL.pdf>
- Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Olga Seminck, in « *Innovations 2019 en Neurologie.* », Louvain Med 2020 ; 139 (2) :
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. « A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7 », *Arch Intern Med.* 2006; 166 (10): 1092-1097.

## AFFILIATIONS

- Professeur de neurologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc et Institut de Neurosciences (IoNS) de l'UCLouvain.
- Logicienne de recherche à l'Institut Langage et Communication (ILC) de l'UCLouvain, Research Director du Media Innovation & Intelligibility Lab (MiIL) de l'UCLouvain
- Professeur de psychologie et chercheur qualifié FNRS, Institut de Recherche en Sciences Psychologiques (IPSY) & IoNS de l'UCLouvain
- Doctorant en sociologie à l'Institut d'analyse du changement dans les sociétés contemporaines (IACCHOS) de l'UCLouvain
- Professeur de sociologie des médias à l'Observatoire de Recherche sur les Médias et le journalisme, Institut Langage et Communication de l'UCLouvain

## CORRESPONDANCE

Pr. BERNARD HANSEEUW  
 Institut de Neurosciences (IoNS) de l'UCLouvain  
 Cliniques Universitaires Saint-Luc  
 Neurologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
[bernard.hanseeuw@uclouvain.be](mailto:bernard.hanseeuw@uclouvain.be)

# Quelques enseignements sur les impacts sociaux et économiques de la stratégie de réponse à la pandémie du coronavirus en Belgique

Emilie Banse<sup>1</sup>, Alix Bigot<sup>1</sup>, Christian De Valkeneer<sup>2</sup>, Vincent Lorant<sup>3</sup>, Olivier Luminet<sup>1,4</sup>, Pablo Nicaise<sup>3</sup>, Pierre Smith<sup>3</sup>, Sandy Tubeuf<sup>3,5</sup>, Amélie Wuillaume<sup>6</sup>

## Social and economic impacts of the response strategy to the coronavirus pandemic in Belgium

The implementation of population containment has proven effective to reduce the number of deaths and avoid overrunning hospitals. However, the restrictive measures of containment and distancing have impacted society far beyond health. In this article, we briefly present four research projects in social sciences and humanities that are currently being conducted at the UCLouvain. The first study, focused on health psychology and emotions, has shown the existence of individual barriers to adopting hygiene and distance behaviors. The second research project on mental health explores the consequences of containment on the mental health of Belgians. The third study, in the field of management and organizational sciences, describes the resilience of companies in crisis situations. Finally, the last study deals with law and discusses the importance of collective responsibility and the need for clear rules to enforce freedom-restricting measures.

### KEY WORDS

Behaviors, containment, coronavirus, companies, mental health, police and justice services

La mise en place du confinement de la population a été efficace pour réduire le nombre de décès et le risque de dépassement des capacités des services de soins. Cependant les mesures restrictives de confinement et de distance ont impacté la société au-delà du plan sanitaire. Dans cet article, nous présentons brièvement quatre travaux de recherche en cours à l'UCLouvain qui relèvent des sciences sociales et des sciences humaines. La première étude relève de la psychologie de la santé et des émotions et montre l'existence de barrières individuelles à adopter les comportements d'hygiène et de distance. La seconde s'appuie sur la recherche en santé mentale et étudie les conséquences du confinement sur la santé mentale des Belges. La troisième relève des sciences du management et des organisations et décrit la capacité de résilience des entreprises face à des situations de crise. Enfin la dernière étude relève du droit et discute de l'importance de la responsabilité collective et de la nécessité de la clarté des règles pour faire respecter les mesures restrictives de liberté.

## INTRODUCTION

Face à la pandémie causée par le coronavirus, les autorités d'un nombre important de pays ont pris des mesures sans précédent pour limiter la propagation du virus. Elles ont imposé, dans les derniers mois, des changements majeurs dans les comportements habituels des individus comme des entreprises. Si les conditions et la durée du confinement varient d'un pays à l'autre, plus de 2 milliards d'individus se sont retrouvés ou sont encore confinés à leur domicile, avec l'interdiction d'effectuer des déplacements considérés comme non essentiels. En Belgique, ces mesures restrictives ont contribué à limiter le nombre de personnes admises en soins intensifs et en réanimation à la suite d'une infection par le virus. Cependant, elles ont aussi eu, dans le même

temps, un impact dramatique sur le plan sanitaire, social et pour l'économie belge.

Dans cet article, nous présentons brièvement plusieurs travaux en cours à l'UCLouvain qui se penchent sur les impacts des mesures d'hygiène et de distance et des mesures de confinement sur les individus, les entreprises et la société dans son ensemble.

Nous considérons tout d'abord la mise en place des mesures d'hygiène et de distance, qui a appelé la population à des changements de comportements individuels de différents niveaux de difficulté. Emilie Banse, Alix Bigot, et Olivier Luminet étudient les déterminants sociodémographiques, cognitifs et émotionnels de l'adoption du lavage des mains, de la limitation de l'utilisation des transports publics, et des contacts sociaux. À partir d'une enquête en ligne, ils montrent l'existence de barrières individuelles à adopter de nouveaux comportements.

Vincent Lorant, Pierre Smith et Pablo Nicaise s'intéressent, quant à eux, aux conséquences néfastes du confinement sur la santé mentale de la population belge. Les données qu'ils collectent depuis les premiers jours du confinement montrent que le mal-être psychologique est d'autant plus important que les individus ont réduit leurs relations sociales du fait du confinement. Ils montrent aussi que la santé mentale des individus a été fortement affectée par des changements de revenus et des conditions de travail.

En effet, les entreprises n'ont pu poursuivre normalement leur activité durant le confinement. Si les conséquences à long terme des mesures de confinement sur les entreprises sont encore incertaines, Amélie Wuillaume discute de la capacité de résilience dont font preuve les individus et les entreprises face à cette situation de crise. La chercheuse montre comment certains individus ou entreprises existantes ont adapté leur activité voire ont généré une nouvelle activité pour affronter la crise.

Enfin, un autre secteur de la société, qui a dû s'adapter à la situation, est celui du droit, car les outils juridiques à la disposition de la justice et de la police se sont révélés peu adaptés. Christian De Valkeneer discute comment la loi wallonne répondait imparfaitement au contexte de crise sanitaire mais surtout aux exigences du confinement contraignant la liberté individuelle d'aller et venir et de se réunir.

## DÉTERMINANTS COGNITIFS ET ÉMOTIONNELS DES CHANGEMENTS DE COMPORTEMENTS RECOMMANDÉS DURANT LA PANDÉMIE

Les gouvernements ont imposé des changements majeurs dans les comportements habituels des individus afin de limiter la propagation de la pandémie du coronavirus. Cette étude investigate

un ensemble de facteurs sociodémographiques et psychologiques qui pourraient prédire l'adhérence à des comportements recommandés par les autorités, à savoir le lavage des mains, la limitation de l'utilisation des transports publics, et la limitation des contacts sociaux, en présupposant un gradient croissant de difficulté entre ceux-ci.

### CONTEXTE

Une sélection des variables pertinentes a été effectuée sur base de l'examen de modèles prédictifs généraux de changements de comportements (1,2) et de pandémies récentes (3,4). Le modèle de prédiction repose sur la théorie du comportement planifié, qui a été développée pour prédire les comportements de promotion de la santé (5,6).

### PARTICIPANTS ET PROCÉDURE

Un total de 4,840 personnes a participé à l'étude en ligne entre le 18 mars (premier jour du confinement) et le 19 avril. L'échantillon était constitué de répondants avec un diplôme de niveau supérieur (73.6%), majoritairement femmes (74.9%), dont 26.6% ont un métier ou suivent des études en rapport avec le domaine (para)médical.

### MESURES

Douze questions évaluaient les quatre dimensions de la théorie du comportement planifié (TCP) envers l'adoption des trois comportements recommandés: (i) l'intention – la motivation à accomplir un comportement, (ii) l'attitude – évaluation favorable ou défavorable d'un comportement, (iii) le contrôle perçu – la facilité ou difficulté perçue à adopter un comportement et (iv) les normes subjectives – la pression sociale perçue et vécue par l'individu à adopter un certain comportement. Vingt questions investigaient les états émotionnels sur base du questionnaire de la *positive and negative affect schedule*.

Sur base d'analyses factorielles (Cronbach  $\alpha$  supérieur à 0.7), quatre composantes ont été extraites (i) apeuré/anxieux, (ii) en colère/agité, (iii) attentif/déterminé et (iv) enthousiaste/heureux. L'hypochondrie (ou anxiété relative à la santé) a été évaluée sur base d'une sélection des items du *Whiteley Index*. Les trois comportements cibles ont été évalués sur base d'une échelle de Likert à 5 niveaux.

### RÉSULTATS

Des analyses de régressions hiérarchiques ont été réalisées en incluant les prédicteurs sous forme de quatre blocs de variables : sociodémographiques, TCP, émotions, et hypochondrie (Tableau 1).

**TABEAU 1. Analyses de régressions hiérarchiques prédisant l'adhérence à trois types de comportements**

Prédicteur	Se laver les mains (N = 4349)				Limiter l'utilisation de transports publics (N = 2633)				Limiter ses contacts sociaux (N = 4408)			
	Beta final	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F change	Beta final	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F change	Beta final	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F change
Bloc 1		.06	.055	62.88***		.01	.01	6.51***		.03	.03	38.15***
Genre	.10***				.02				.07***			
Âge	.06***				-.01				-.14***			
Niveau d'éducation	.03*				-.00				.08***			
Métier/études (para)médical	.10***				-.06***				-.01			
Bloc 2		.17	.12	151.04***		.29	.28	253.73***		.10	.07	84.86***
Intention	.16***				.30***				.12***			
Attitude	.06***				.12***				.13***			
Norme sociale	.00				.06***				.08***			
Contrôle perçu	.17***				.20***				-.02			
Bloc 3		.19	.02	21.17***		.29	.00	1.12		.11	.00	3.61**
Peur, anxiété	.04				.03				.02			
Colère, agitation	.06**				.01				-.03			
Attentif, déterminé	.10***				-.01				.01			
Enthousiaste, heureux	-.02				.03				-.06**			
Bloc 4		.19	.00	17.05***		.29	.00	.229		.11	.00	.237
Hypochondrie	.07***				-.01				.01			

Note : Le beta final correspond au beta standardisé (β) obtenu après l'inclusion du bloc 4 de prédicteurs.  
\*p .05, \*\*p .01, and \*\*\*p .001

Concernant les prédicteurs sociodémographiques, le fait d'être une femme et d'avoir un niveau d'éducation plus élevé prédisent une plus forte adhérence aux comportements relatifs à la fréquence de lavage des mains et à la limitation des contacts sociaux. Un âge plus élevé est lié à une fréquence accrue de lavage des mains mais à une moindre limitation des contacts sociaux. Les personnes plus âgées seraient donc moins enclines à s'isoler, malgré les risques encourus par ce comportement. Enfin, avoir un emploi ou faire des études en rapport avec le milieu médical prédit une plus grande fréquence de lavage de mains. Parmi les variables de la TCP, l'intention et l'attitude prédisent de façon positive les comportements de lavage des mains, de limitation de l'utilisation des transports publics et des contacts sociaux. En revanche, les prédicteurs pour la limitation des contacts sociaux et le lavage des mains diffèrent. Les résultats pour le

contrôle perçu indiquent qu'au plus les gens estiment avoir du contrôle sur le lavage des mains, au plus ils ont tendance à appliquer ce comportement. À l'inverse, on observe que c'est l'incitation exercée par l'entourage qui constitue un déterminant majeur de la mise en place effective de la limitation des contacts sociaux. Plusieurs types d'états émotionnels prédisent le lavage des mains. Ressentir plus fortement la colère et l'agitation (émotions négatives), et être plus attentif et déterminé (émotions positives motivationnelles) contribuent à une fréquence plus élevée du comportement recommandé. Par contre, le ressenti plus intense des émotions positives (enthousiaste et heureux) se traduit par une moindre limitation des contacts sociaux. Les variables émotionnelles n'influencent pas l'usage restreint des transports publics. Enfin, un degré plus élevé d'hypochondrie prédit une fréquence plus élevée de lavage des mains.

## CONCLUSION

Cette étude a des implications importantes pour cibler la population moins encline à suivre les comportements recommandés : être un homme ou avoir un niveau moindre d'éducation. L'intention de réaliser le comportement ainsi qu'une attitude positive à son égard sont des prédicteurs significatifs de l'adoption des trois comportements ciblés. Les émotions jouent un rôle prédictif additionnel à ne pas négliger tout comme une anxiété excessive vis-à-vis de sa santé.

Il est intéressant de noter qu'un âge avancé et des émotions liées à la joie représentent des facteurs de moindre adhérence à la limitation des contacts sociaux. Le rôle de l'entourage est par contre un incitant externe favorable pour adopter ce comportement nouveau et contraignant.

À la nécessité d'adapter leurs comportements d'hygiène et de distance physique, les individus ont dû s'adapter au confinement à domicile, ce qui a eu des conséquences sur leur santé mentale.

## CONFINER LA POPULATION : CONSÉQUENCES POUR SA SANTÉ MENTALE

Les risques du confinement pour la santé mentale des personnes ont été mis en évidence (7) : l'adoption du confinement est d'autant plus faible que son effet sur la santé mentale est important (8), l'isolement et la solitude consécutifs au confinement peuvent avoir des effets néfastes sur la santé mentale ; enfin l'isolement a des effets négatifs connus et importants sur l'immunité, qui est un point stratégique dans la lutte contre le coronavirus.

## CONTEXTE

L'effet du confinement sur la santé mentale lors du confinement s'observe selon trois mécanismes potentiels. En premier lieu, le confinement peut accroître l'anxiété du fait du risque d'exposition à l'épidémie, de l'incapacité des individus à s'en protéger adéquatement en l'absence d'équipement et de matériel adéquat, du peu de connaissance sur les modes de contaminations et enfin à cause du battage médiatique incessant à ce sujet (9,10). En deuxième lieu, les mesures de confinement réduisent délibérément les activités sociales, les contacts sociaux et aussi le support social entraînant des changements rapides et importants dans la vie sociale (8). Enfin, les mesures de confinement peuvent également affecter la participation au marché du travail, le risque de perte d'emploi ou les modalités de travail. En effet, le confinement a plongé en un temps record une proportion très importante de la population active dans le télétravail.

## MÉTHODES

Cette étude évalue l'effet du confinement sur les relations sociales et sur la détresse psychologique de la population belge, dans les premiers jours du confinement. Nous avons lancé dès le 21 mars une enquête en ligne. La détresse psychologique a été mesurée à l'aide du GHQ-12, l'isolement à l'aide du *Short Loneliness Scale* et le support social via le *Oslo Social Support Scale*.

Nous analysons ici les 21,000 répondants en date du 9 avril. Afin de mesurer l'effet du confinement, nous comparons les résultats de la présente étude avec ceux de l'enquête de santé belge de Sciensano menée en 2018 hors d'une situation de crise.

## RÉSULTATS

Les résultats indiquent que 52 % des répondants ont un score indiquant un « mal-être psychologique », (GHQ de 4 ou +) contre 18 % de la population dans l'enquête de Sciensano de 2018. Ce niveau de mal-être augmente chez ceux qui sont plus exposés aux conséquences directes de l'épidémie de coronavirus. Ainsi, la part de répondants en mal-être psychologique est de 67 % lorsqu'un proche vivant sous le même toit est atteint du coronavirus, et de 73 % chez les répondants atteints eux-mêmes.

Le mal-être psychologique lié au coronavirus et/ou au confinement n'atteint toutefois pas tous les individus de la même façon : 56 % des femmes ressentent un mal-être, et seulement 42 % des hommes. Plus étonnant, la part de la population en mal-être psychologique diminue avec l'âge : 64 % chez les 15-24 ans, 58 % chez les 35-44 ans, 32 % chez les personnes de plus de 65 ans (voir graphique 1). Ces résultats sont aussi liés aux conditions de travail. Près de la moitié des répondants sont plus souvent en télétravail, et un tiers est en arrêt de travail ou a perdu une part de ses revenus depuis les mesures de confinement. Ces derniers ont 25 % plus de risque de ressentir un mal-être psychologique par rapport à ceux qui n'ont pas connu de changement dans leurs conditions de travail.

Le mal-être psychologique se renforce avec la diminution des activités : 85 % des répondants ont diminué leurs contacts avec des proches et la moitié a diminué ses activités physiques. Ces deux groupes ont près de 20 % plus de risque de ressentir un mal-être psychologique. Enfin, les personnes qui utilisent plus les réseaux sociaux ont près de 30 % plus de risque de ressentir un mal-être psychologique.

## CONCLUSION

Ces premiers résultats confirment l'impact du confinement sur la détresse psychologique de la population. Il apparaît que garder des contacts avec ses proches, avoir une activité physique, et ne pas abuser des réseaux sociaux aident à diminuer les

effets néfastes du confinement sur la santé mentale. Le télétravail est une dimension importante du succès de la stratégie de confinement puisqu'il a l'avantage de réduire le nombre de contacts entre travailleurs mais aussi de faciliter les mesures de distanciation dans les transports en commun. Cependant, certains secteurs d'activité ont ralenti ou cessé leur activité économique durant le confinement ce qui a entraîné des conséquences de plusieurs ordres.

## LA RÉSILIENCE ENTREPRENEURIALE FACE À LA CRISE

Obligées de fermer leurs portes ou de ralentir leur activité, beaucoup de petites, moyennes et grandes entreprises sont incapables de poursuivre normalement leur activité durant les mesures de confinement. L'économie éprouve alors elle aussi des difficultés à respirer et si les conséquences à long terme sont encore incertaines, les premiers symptômes, déjà très visibles, inquiètent.

### CONTEXTE

Les leaders politiques œuvrent chaque jour pour limiter l'aggravation de ces symptômes sur l'économie. Pourtant, et particulièrement en cas de crise, il arrive que l'action des gouvernements et des organisations d'aide traditionnelles soit jugée par certains individus ou entreprises comme insuffisante, mal adaptée ou trop peu rapide par rapport aux besoins provoqués par la crise (11,12). Dès lors, certains individus ou entreprises s'engagent pour répondre de manière plus adaptée à ces besoins insatisfaits. Si le contexte est différent d'un tremblement de terre ou d'une attaque terroriste, plusieurs recherches se sont intéressées à la création de nouvelles entreprises comme réponse à « l'opportunité » de soulager la souffrance provoquée par un événement dramatique. Les chercheurs qui s'intéressent à ces actions parlent de *compassion venturing* pour qualifier ces créations d'entreprises spontanées en réponse aux conséquences d'une catastrophe (12,13).

À l'instar de ces recherches, nous nous intéressons au développement d'initiatives, nouvelles ou provenant de l'adaptation d'une entreprise existante, dans le contexte de la crise sanitaire du coronavirus. Si les tremblements de terre et les attentats laissent derrière eux un nombre incalculable de personnes qui souffrent et pour lesquelles on ne peut ressentir qu'une profonde compassion (12,13), c'est plutôt un sentiment de résilience qui semble encourager les initiatives que l'on observe durant cette pandémie. Ensuite, si certaines initiatives sont effectivement nouvellement créées pour répondre aux besoins insatisfaits de la crise sanitaire actuelle, on observe également une adaptation de l'activité principale de la part d'entreprises existantes. Pour tenir compte à la fois des projets neufs mais aussi des adaptations

d'entreprises, nous préférons parler « d'initiatives ». Nous qualifions ces initiatives de « résilientes » dans la mesure où elles constituent à la fois le processus mais aussi le résultat d'une adaptation à une expérience difficile<sup>1</sup>.

### RÉSULTATS

Les premiers résultats de nos recherches montrent que les initiatives résilientes peuvent prendre deux formes : la création d'une nouvelle entité ou l'adaptation d'une entité existante. Si toutes les initiatives génèrent de la valeur, nous observons cependant des différences en termes de (i) portée – individuelle, collective, sociétale ; (ii) temporalité du besoin à combler – présent, futur ; et de (iii) nature – sociale, économique. Nos recherches mettent également en lumière des activités spécifiques qui interviennent dans le processus de résilience telles que l'identification d'opportunité, la mobilisation de relations préexistantes, la (re)combinaison et la transposition de pratiques et compétences existantes pour d'autres finalités et contextes.

Pour illustrer la création d'une telle nouvelle entité, nous pouvons mentionner le cas d'une plateforme développée par trois étudiants qui met en relation les demandes du personnel médical (hôpitaux, maisons de repos, unités d'urgence) avec des experts de la conception d'objets médicaux 3D. Cette initiative génère de la valeur sur le plan collectif essentiellement, en offrant aux hôpitaux, institutions médicales ou maisons de repos les pièces dont ils manquent. En termes de temporalité, cette initiative tend à répondre à un besoin actuel et dans l'urgence (au contraire d'un projet qui aurait, par exemple, pour objectif de travailler à la réorganisation post-pandémie des unités de soins). En termes de nature, la valeur créée est avant tout sociale, en fournissant des objets vitaux pour le personnel médical. Le processus de ces trois étudiants entrepreneurs se base sur plusieurs activités spécifiques. Le manque de pièces vitales des structures médicales a été identifié comme une opportunité. Cette opportunité a été saisie en mobilisant leur réseau initial d'ingénieurs, physiciens et dessinateurs. Finalement, leurs compétences et pratiques pour la modélisation et l'impression d'objets 3D ont été transposées au domaine médical.

### CONCLUSION

Inspirée par la résilience dont les entreprises et individus font preuve en adaptant leur activité ou en en créant une nouvelle, cette recherche poursuit deux objectifs. Le premier est d'essayer que ces initiatives, ou en tous cas la valeur qui en est créée,

1 Voir le site de l'American Psychological Association <https://www.apa.org/>

soi(en)t maintenue(s) sur le long terme. Le second est de mieux comprendre le processus à la base de cette résilience, pour pouvoir le répliquer dans d'autres contextes et rendre la société plus apte, à l'avenir, à anticiper, réagir et affronter de prochaines crises.

Au-delà des individus et des entreprises, toute la société a dû s'adapter et réagir à la mesure de confinement avec les moyens dont elle disposait voire sans moyen du tout dans le cas du secteur juridique.

## À LA RECHERCHE D'OUTILS JURIDIQUES POUR RESPECTER LES RÈGLES DE CONFINEMENT

Avec la mise en place de règles de confinement, les services de police et la justice ont dû rechercher, constater et sanctionner des infractions inédites sanctionnant des comportements qui constituent les fondements d'une société démocratique : le droit d'aller et venir, le droit de se réunir, le droit d'entreprendre.

### CONTEXTE

Le droit est un bon reflet des anticipations sociétales. Lorsque la crise a éclaté, nous possédions des outils juridiques pour faire face à des accidents nucléaires, des catastrophes naturelles, des attentats terroristes, voire la guerre mais notre arsenal juridique pour réguler une crise sanitaire s'est révélé pauvre. Il a fallu mobiliser la loi du 15 mai 2007 relative à la sécurité civile afin de donner une base légale au confinement. Cependant, cette loi n'a manifestement pas été conçue pour les crises sanitaires. Elle répond imparfaitement aux besoins spécifiques qui découlent d'une pandémie et notamment la prise de mesures collectives restrictives de liberté.

La matière de la santé publique relevant partiellement des entités fédérées, ce sont les régions qui sont compétentes pour ordonner des mesures contraignantes mais de nature individuelle et non collective. Chacune des trois régions belges possède, à cet égard, des dispositions légales distinctes en termes de mise en quarantaine et de prévention des maladies infectieuses<sup>2</sup>. Le fait que le droit appréhende presque exclusivement la maladie sous un angle individuel et non collectif montre à quel point nos sociétés n'avaient pas intégré le risque sanitaire comme un risque collectif nécessitant des moyens collectifs pour y faire face. Sur le plan du droit, une première leçon à tirer de cette crise est

la nécessité de se doter d'outils juridiques capables d'appréhender collectivement des crises sanitaires.

### ANALYSE

Le confinement s'est accompagné de mesures restrictives de liberté particulièrement contraignantes puisque les droits d'entreprendre, de se déplacer et de se réunir ont été réduits à peau de chagrin en l'espace de quelques jours. Le droit ordonne, la justice et la police appliquent la loi en tentant de la faire respecter. La criminologie nous enseigne que la contribution de ces deux instances au contrôle social demeure modeste et que bien d'autres mécanismes tels que l'éducation, l'intégration des normes ou les pressions du groupe contribuent à garantir le respect des règles. En un peu moins de deux mois près de 90,000 procès-verbaux judiciaires<sup>3</sup> ont été établis pour non-respect des règles de confinement. Ce qui reste faible rapporté à l'échelle d'un pays de onze millions d'habitants de surcroît, eu égard à la multiplicité des comportements interdits et leur caractère inédit.

Faut-il en déduire que la population a fait preuve d'autodiscipline ou que la police a pratiqué une politique de verbalisation modérée, ou encore que la difficulté à caractériser avec précision les comportements prohibés l'y ont contrainte ?

En effet, il n'a pas toujours été simple de définir avec précision ce qui était interdit de ce qu'il ne l'était pas. En tout état de cause, il est évident que le respect de telles mesures limitatives de liberté ne peut se concevoir essentiellement au travers de la peur du gendarme, du procureur ou du juge. Elle exige un sens réel de la responsabilité collective au sein de la population.

Une deuxième leçon à tirer de cette crise porte sur la manière de faire respecter les mesures restrictives de liberté. Deux axes de réflexion doivent être explorés à cet égard. D'une part, le travail d'éducation à la discipline sanitaire en cas de pandémie car sans une prise de conscience individuelle il est illusoire d'imaginer que la justice et la police pourront à elles seules garantir un respect des normes liées au confinement. D'autre part, il faut définir plus clairement les comportements prohibés car l'imprécision est susceptible de produire un sentiment d'injustice et d'incompréhension au sein de la population et ceci pourrait être très contreproductif sur le plan de l'autodiscipline.

2 Article 47/15 du code wallon de l'Action sociale et de la Santé en ce qui concerne la prévention et la promotion de la santé, article 13 de l'ordonnance bruxelloise du 19 juillet 2007 relative à la politique de prévention en santé et article 47 du décret du 21 novembre 2003 relatif à la politique de santé préventive.

3 Ce chiffre est arrêté au 14 mai 2020 et ne tient pas compte des procès-verbaux administratifs. En effet, les communes ont la possibilité de sanctionner administrativement le premier fait commis. En cas de récidive, la sanction ne peut être que pénale.

## CONCLUSION

Les interdictions doivent donc être simples et univoques si l'on veut qu'elles soient respectées et que les transgressions soient sanctionnées. Une loi complexe et inintelligible n'est ni respectée, ni sanctionnée et ne produit aucun effet dissuasif.

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans l'immédiat, personne ne sait comment la situation évoluera dans les prochains mois ou les prochaines années à propos de la propagation du coronavirus. Le déconfinement entraînera-t-il une recrudescence de nouveaux cas ? Une nouvelle pandémie du même type est-elle à craindre à court ou moyen terme ?

Il est difficile de répondre à ces questions avec certitude. Cependant, ces travaux fournissent des éléments pour se préparer à de futures crises sanitaires.

Les mesures forcées de distance sociale représentent des situations tout à fait uniques dans notre

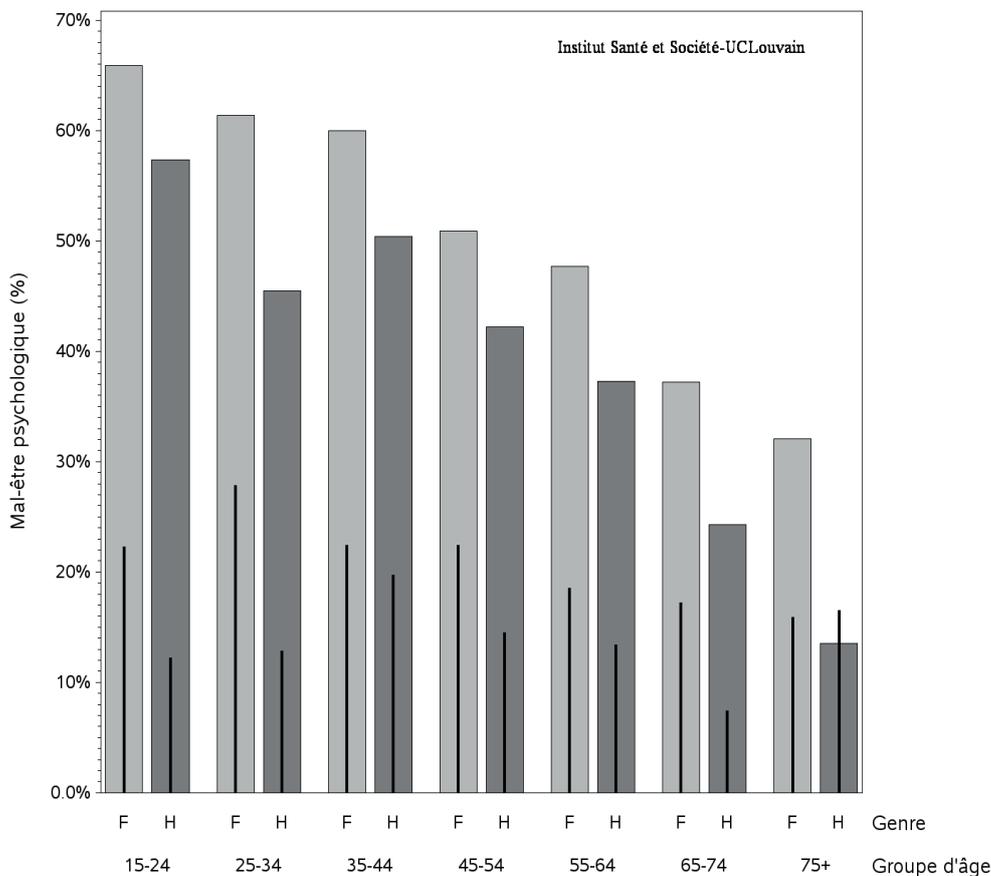
fonctionnement collectif. Pouvoir cibler et intervenir auprès des individus qui ont le plus de difficultés à changer leurs comportements, constitue un nouveau défi.

Concernant la santé mentale, les pouvoirs publics pourraient utilement s'inspirer de l'expérience de plusieurs pays de l'OCDE : faciliter l'accès à des services de psychothérapie en ligne via une plateforme unique, agréée et financée, soutenir les ménages à maintenir une bonne hygiène de vie, soutenir les personnes seules ou les personnes se trouvant dans la solitude.

Alors que les entreprises sont elles aussi très touchées par les conséquences de la pandémie, de nouveaux entrepreneurs, des citoyens transformés par le contexte actuel, indiquent une voie à adopter : celle de la résilience.

Enfin, concernant le droit, la justice et la police il convient de mener sans tarder une réflexion sur la meilleure manière de protéger la société contre les risques de propagation des maladies infectieuses.

FIGURE 1. Distribution du mal-être psychologique dans la population belge selon le sexe et la classe d'âge



Les barres en gris clair et foncé correspondent aux résultats de l'enquête COVID et moi du samedi 21 mars 2020 (femmes-gris clair ; homme-gris foncé) ; les droites noires correspondent aux résultats de l'enquête de santé belge de 2018

## RÉFÉRENCES

1. Cohn MA, Fredrickson BL. In search of durable positive psychology interventions: Predictors and consequences of long-term positive behavior change. *J Positive Psychol.* 2010;5(5), 355–366.
2. Conner MT, Norman P. Predicting and changing health behaviour: Research and practice with social cognition models. Maidenhead, UK: Open University Press. 2015.
3. Bish A, Michie S. Demographic and attitudinal determinants of protective behaviours during a pandemic: A review. *Br J Health Psychol.* 2010; 15(4), 797–824.
4. Chung PK, Zhang CQ, Liu J-D, Chan DKC, Si G, Hagger MS. The process by which perceived autonomy support predicts motivation, intention, and behavior for seasonal influenza prevention in Hong Kong older adults. *BMC Public Health.* 2018; 18(1), 65.
5. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes.* 1991; 50(2), 179–211.
6. Armitage C, Conner M. Efficacy of the theory of planned behavior: A meta-analytic review. *Br J Soc Psychol.* 2001; 40, 471–499.
7. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg, N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020; 395, 912–920.
8. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerging Infectious Diseases.* 2004; 10, 1206–1212.
9. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, *et al.* Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health.* 2016; 38, e2016048.
10. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *General Psychiatry.* 2020; 33, e100213.
11. Majchrzak A, Jarvenpaa SL, Hollingshead AB. Coordinating expertise among emergent groups responding to disasters. *Organization Science.* 2007; 18(1):147-161.
12. Shepherd DA, Williams TA. Local venturing as compassion organizing in the aftermath of a natural disaster: the role of localness and community in reducing suffering. *J Management Studies.* 2014; 51:6.
13. Shepherd D. Party On! A call for entrepreneurship research that is more interactive, activity based, cognitively hot, compassionate, and prosocial. *J Business Venturing.* 2015 ; 30(4) :. 489-507.

---

## AFFILIATIONS

1. Institut de recherche en sciences psychologiques, UCLouvain
2. Faculté de droit et de criminologie de l’UCLouvain, Procureur général près la Cour d’appel de Liège
3. Institut de recherche santé et société, UCLouvain
4. Fonds de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS)
5. Institut de recherches économiques et sociales, UCLouvain
6. Louvain Research Institute in Management and Organizations (LouRIM), UCLouvain

## CORRESPONDANCE

Pr. SANDY TUBEUF  
sandy.tubeuf@uclouvain.be

# Prise en charge aux soins intensifs des patients pour insuffisance respiratoire liée au COVID-19

Christine Collienne<sup>1</sup>, Diego Castanares-Zapatero<sup>1</sup>, Matvei Apraxine<sup>2</sup>, Christophe Beauloye<sup>3</sup>, Antoine Capes<sup>2</sup>, Thomas Castelein<sup>2</sup>, Charlotte Debaille<sup>2</sup>, Mélanie Dechamps<sup>3</sup>, Ludovic Gérard<sup>1</sup>, Philippe Hantson<sup>1</sup>, Luc-Marie Jacquet<sup>3</sup>, Virginie Montiel<sup>1</sup>, Sophie Pierard<sup>3</sup>, Joao Pinto Peireira<sup>2</sup>, Arnaud Robert<sup>2</sup>, Olivier Van Caenegem<sup>3</sup>, Adil Wiart<sup>2</sup>, Pierre-François Laterre<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>1</sup>

## Management of patients with COVID-19-related respiratory failure at the intensive care unit

During the COVID-19 pandemic, many patients have been admitted to intensive care units, thereby highlighting the work of a medical specialty that is often little or poorly known to the public. In these patients, respiratory failure, falling within the definition of acute respiratory distress syndrome, had to be managed using non-invasive and invasive oxygenation and ventilation techniques, and in the most severe cases, using extracorporeal membrane oxygenation. These heavy treatments, combined with complicated mobilization techniques (prone position) and other usual intensive care treatments, had to be delivered simultaneously to a large number of patients with a guarded prognosis, which has put under significant pressure the bedside care teams.

### KEY WORDS

COVID-19, ICU, ARDS, mechanical ventilation, ethics, isolation

**Au cours de la pandémie liée au COVID-19, de nombreux patients ont été admis en unité de soins intensifs, mettant en exergue le travail d'une spécialité souvent peu ou mal connue du public. L'insuffisance respiratoire présentée par ces patients, et entrant dans le cadre de la définition de l'ARDS, a nécessité des techniques d'oxygénation et de ventilation non-invasive, invasive et dans les cas les plus sévères d'une assistance extra-corporelle. Ces traitements lourds, associés à des techniques de mobilisation compliquées (décubitus ventral) et aux autres traitements usuels de soins intensifs, chez un nombre important de patients simultanés et dont le pronostic était réservé, a généré une pression importante pour les équipes au lit du malade.**

## INTRODUCTION

Le *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2), initialement détecté en Chine, est responsable de la pandémie que nous connaissons actuellement sous le nom de *Coronavirus Disease 19* ou COVID-19. Les patients atteints par ce virus peuvent développer des symptômes allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë sévère nécessitant alors une prise en charge en unité de soins intensifs (USI). Les rapports initiaux de Chine et d'Italie, les deux premiers pays les plus sévèrement touchés ont montré qu'environ 5% des patients nécessitait à un moment une prise en charge en USI pour support ventilatoire.

Les rapports télévisuels qui montraient des systèmes de santé submergés par le nombre de patients nécessitant une ventilation mécanique pouvaient inquiéter et il était légitime de se poser la question quant à la manière dont la Belgique pourrait affronter cette crise sanitaire. Cette question est d'autant plus importante qu'il est difficile de se procurer les chiffres exacts de lits de soins intensifs en Belgique. Une publication datant de 2012 (1) fait état de 1755 lits de soins intensifs (pour un total de 50156 lits aigus), soit 15.9 lits pour 100000 habitants. Ceci place la Belgique dans le top 5 européen, l'Italie et la France, par exemple, comptant respectivement 12.5 et 11.6 lits pour 100000 habitants. Alors que la pandémie semble diminuer dans notre pays, il apparaît que le nombre de lits de soins intensifs a permis d'affronter cette vague de l'épidémie, le nombre de patients séjournant en USI n'ayant jamais dépassé ce chiffre.

Au cours de cet article, nous rappellerons brièvement ce qu'est l'ARDS, avant de décrire les spécificités de l'ARDS dans le cas du COVID-19, la prise en charge des patients COVID-19 en USI, pour finir par une brève discussion des potentielles questions éthiques soulevées au cours de cette pandémie.

## L'A.R.D.S.

L'A.R.D.S. (ou S.D.R.A. pour syndrome de détresse respiratoire aiguë), initialement décrit par Ashbaugh en 1967 (2) a été redéfini récemment à l'occasion du congrès de la Société Européenne de Soins Intensifs à Berlin (d'où la définition dite de Berlin) (3). Ce syndrome associe 4 caractéristiques : phénomène aigu (qui survient dans les 7 jours de l'agression pulmonaire) associant une hypoxémie (définie par le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ou P/F) et des infiltrats pulmonaires bilatéraux non liés à une pathologie cardiaque décompensée. La sévérité de l'atteinte clinique dépend du degré d'hypoxémie et il est habituel de classer les ARDS en léger ( $300 < \text{P/F} < 200$  mmHg), modéré ( $200 < \text{P/F} < 100$  mmHg) ou sévère ( $\text{P/F} < 100$  mmHg). Cette atteinte respiratoire, qui est liée sur le plan de la physiopathologie à une altération de la membrane alvéolo-capillaire, peut être due à une agression pulmonaire directe (comme en cas de pneumonie ou de traumatisme thoraco-pulmonaire par exemple) ou à une atteinte pulmonaire indirecte (en cas de sepsis, pancréatite, transfusion, etc). Il s'agit d'une affection redoutable, grevée d'une mortalité qui peut atteindre 46.1% dans les formes les plus sévères (4) et qui peut s'accompagner d'une altération de la qualité de vie jusque 5 ans après le séjour aux soins intensifs (5). En dehors du traitement étiologique, il n'existe pas de traitement spécifique de l'A.R.D.S. Il convient de supporter la fonction respiratoire par une ventilation adaptée qui associe chez les patients intubés une limitation des volumes courants administrés (6 à 8 ml/kg de poids idéal) à une limitation des pressions

dans les voies aériennes (pression alvéolaire maximale à 30cm H<sub>2</sub>O). Ce type de ventilation, encore appelée ventilation protectrice, peut s'accompagner d'une hypercapnie dite permissive associée au développement d'une acidose respiratoire. Lorsque l'oxygénation du patient reste insuffisante par la ventilation mécanique, il convient d'optimiser cette ventilation par l'adaptation de la pression de fin d'expiration (peep), des manœuvres de recrutement, le positionnement du patient en décubitus ventral et éventuellement l'administration de monoxyde d'azote (NO) par voie inhalée. Si ces manœuvres restent insuffisantes pour contrôler l'hypoxémie (et, ou l'hypercapnie induite), on peut encore recourir à des techniques d'oxygénation extra-corporelles comme l'ECMO (pour *Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*).

## SPÉCIFICITÉS DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LE COVID-19

Bien que présentant les critères classiques de la définition de l'ARDS, énumérés ci-dessus, les patients admis aux soins intensifs pour une insuffisance respiratoire sévère liée au COVID-19 semblent présenter une forme atypique du syndrome. Alors qu'une diminution de la compliance pulmonaire est habituellement décrite, il semblerait que les patients COVID-19 présentent une dissociation nette entre une mécanique pulmonaire préservée dans la phase initiale de la maladie et une hypoxémie particulièrement marquée (6). Cette hypoxémie sévère serait alors expliquée par un shunt important par perte de la régulation de la perfusion pulmonaire et de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. De ce fait, Gattinoni *et al.* ont défini deux phénotypes d'atteinte respiratoire chez les patients COVID-19 (7). Le phénotype L (L pour *low*) serait caractérisé par une faible élastance (*low elastance* ou *high compliance*), un faible rapport ventilation/perfusion, un faible poids pulmonaire et une faible possibilité de recrutement. Le type H (H pour *high*) serait quant à lui caractérisé par une élastance élevée (et donc une compliance abaissée), un shunt droit-gauche majoré, un poids pulmonaire augmenté et une capacité de recrutement améliorée. Plus que deux phénotypes différents, ces auteurs émettent l'hypothèse que les patients COVID-19 présentent initialement le phénotype L qui peut éventuellement évoluer vers le type H en cas d'aggravation de la maladie ou d'une prise en charge inadéquate. Ils proposent dès lors une prise en charge ventilatoire différente de ces patients, en fonction du phénotype clinique. Bien qu'intéressante, cette hypothèse reste cependant difficile à mettre en pratique chez les patients les plus sévères ou à des stades plus avancés de la maladie, car elle est basée sur une analyse radiologique par CT-scanner potentiellement difficile à obtenir à cause du risque infectieux et de la difficulté à transporter ces malades tout en assurant

une oxygénation et ventilation adéquates. De plus, certains mécanismes physiopathologiques, évoqués de manière hypothétique, n'ont pas été confirmés sur le plan clinique.

Outre la distinction avec « l'ARDS classique » évoquée ci-dessus, une autre caractéristique générale pouvant avoir des répercussions quant à l'atteinte respiratoire liée au COVID-19, est une activation plus marquée de la coagulation et semble-t-il de l'atteinte endothéliale. Il en résulte un risque accru de thromboses vasculaires périphériques, éventuellement de thromboses dans les capillaires pulmonaires et le développement d'embolies pulmonaires. Nous avons pu observer que l'hypertension artérielle pulmonaire était fréquente chez nos patients en ventilation mécanique invasive pour insuffisance respiratoire liée au COVID-19. Cette hypertension artérielle pulmonaire est d'origine multi-factorielle : vasoconstriction pulmonaire hypoxique, acidose respiratoire, ventilation mécanique en pression positive et microthromboses dans les petits vaisseaux pulmonaires (et/ou embolies pulmonaires). Il peut en découler une surcharge de travail pour le ventricule droit, guère habitué à travailler contre ce régime de pression parfois particulièrement élevé.

Des thérapeutiques particulières, testées dans l'ARDS classique, comme le monoxyde d'azote inhalé (NO), les inhibiteurs de phosphodiésterases de type III (comme la milrinone) ou de type V (comme le tadalafil ou le sildenafil) ont ainsi été prescrites chez ces patients en ARDS sévère compliqué d'hypertension artérielle pulmonaire.

Enfin, au moment de la présentation initiale ou au moment de l'admission en soins intensifs, les patients peuvent être atteints uniquement par le COVID-19, mais peuvent également présenter une co-infection bactérienne, également potentiellement responsable d'une péjoration de l'état respiratoire. De ce fait, une antibiothérapie précoce a ainsi été préconisée par certains auteurs. En effet, le diagnostic de co-infection peut être particulièrement difficile chez les patients en ARDS présentant des infiltrats radiologiques bilatéraux, une auscultation anormale mais également des paramètres biologiques très inflammatoires. Cette pratique permet de ne pas prendre de retard dans le traitement d'une éventuelle infection associée, mais a l'inconvénient d'une pression antibiotique potentiellement inutile chez ceux qui n'ont pas d'autre infection que l'atteinte virale proprement dite, avec le corollaire d'un risque de développement d'infections ultérieures à germes résistants. La collaboration avec nos collègues du service de microbiologie et l'utilisation de techniques de diagnostic très rapide (une PCR multiplex automatique qui permet la détection directe de 15 bactéries classiques, 3 bactéries atypiques, 9 virus et 7 gènes de résistance microbienne en 75 minutes) a

permis de cibler de manière très précise les patients qui nécessitaient une antibiothérapie et ainsi de limiter la consommation antibiotique inutile.

## PRISE EN CHARGE EN SOINS INTENSIFS DE PATIENTS COVID-19 POSITIFS

Depuis le début des années 2000, la *Surviving Sepsis Campaign* publie régulièrement des consignes pour la prise en charge de patients admis en soins intensifs pour sepsis et, ou, choc septique. La dernière mise à jour de ces recommandations pour les adultes date de 2018. Dans le contexte de la pandémie actuelle, un panel de 36 experts en soins intensifs venant de 12 pays ont émis, après approche selon l'évaluation GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) 54 avis pour aider le praticien intensiviste dans la prise en charge de ces patients (8). Ces avis couvrent les manœuvres de protection du personnel soignant, les tests de laboratoire, le support hémodynamique, le support ventilatoire et le traitement spécifique de l'infection virale. Du fait de l'émergence récente de la pandémie, et du peu voire de l'absence de littérature spécifique aux soins intensifs, les experts ont utilisé un algorithme pré-défini pour rechercher des évidences directes ou indirectes afin d'arriver aux meilleures conclusions possibles. Finalement, 9 de ces avis sont définis comme des recommandations fortes, 35 sont faibles, 4 relèvent de la bonne pratique, et, pour 6 questions, aucune recommandation n'est émise.

On peut s'étonner de ne pas voir abordé certains points qui sont pourtant majeurs dans la prise en charge de ces patients aux soins intensifs. Ainsi, comme déjà mentionné, la tendance pro-coagulante (9) qui est d'origine multi-factorielle, est réelle chez ces patients et une incidence élevée de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires et d'autres accidents vasculaires comme des thromboses artérielles ou des accidents vasculaires cérébraux est rapportée (10) y compris dans des séries d'autopsie (11). De ce fait, nous avons très rapidement, et en l'absence de contre-indications, augmenté les doses des héparines de bas poids moléculaire vers une dose plus proche de celle d'une administration thérapeutique. D'autres auteurs ont utilisé la même approche même si la dose optimale d'agents anticoagulants ainsi que le type de molécule nécessitent encore des études prospectives (12).

Un autre point qui n'est pas abordé dans les recommandations récemment publiées, concerne la nutrition des patients admis en réanimation ainsi que ceux mis sous ventilation mécanique. De par l'état inflammatoire particulièrement marqué qu'ils présentent, ces patients présentent un catabolisme majeur avec un risque rapide de fonte musculaire, elle-même potentiellement responsable d'une faiblesse majeure qui peut conduire à des

prolongations de durée de ventilation mécanique ainsi qu'à une perte d'autonomie à la sortie des soins intensifs. Une alimentation entérale précoce, adaptée aux besoins idéalement mesurés par calorimétrie indirecte, est habituellement préconisée (13). Cependant, la calorimétrie indirecte ne peut se faire ni chez les patients non intubés qui reçoivent de l'oxygène, ni chez les patients intubés qui reçoivent des FiO<sub>2</sub> trop élevées (en général au-delà de 50 ou 60%). On utilise alors des formules-équations mais qui sont moins précises. Pour nous aider dans cette tâche, les nutritionnistes des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) ont développé un outil de travail qui permet d'adapter au mieux l'apport calorique pour ces patients les plus sévères.

## LITTÉRATURE INTERNATIONALE ET PATIENTS COVID-19 AUX SOINS INTENSIFS

Il existe déjà des articles dans la littérature qui décrivent les patients admis aux soins intensifs dans différentes régions du monde (Wuhan, Nord de l'Italie, Seattle, Région de New York). La course à la production scientifique rend malheureusement ces rapports incomplets puisqu'au moment de la soumission, un nombre significatif de patients était encore hospitalisé en unité de soins intensifs (par exemple, 58% des patients décrits dans l'étude italienne (14) et 72% dans la série new-yorkaise (15)). Cependant, l'avantage indéniable de la publication de ces rapports précoces, est la diffusion rapide d'informations qui permet d'alerter d'autres collègues et d'aider ainsi à la prise en charge des patients ultérieurs. Alors que l'étude de New York se rapporte à une population générale admise à l'hôpital (avec une description sommaire de la population de soins intensifs), les rapports de Wuhan(16), Seattle (17) et de Lombardie (14) sont plus spécifiques des soins intensifs.

L'âge médian des patients est proche de 60 ans ( $64 \pm 18$  à Seattle,  $59 \pm 13$  à Wuhan et  $63 \pm 7$  en Lombardie), une prédominance masculine est systématique (jusqu'à 82% (14) et les patients présentent généralement une ou plusieurs co-morbidités, l'hypertension, le diabète et l'insuffisance rénale chronique étant les plus souvent cités, l'obésité n'étant rapportée qu'à Seattle (17). Les patients sont admis aux soins intensifs pour insuffisance respiratoire aiguë et sont mis sous ventilation mécanique invasive dans 71 à 88% des cas. D'autres techniques de support respiratoire comme l'oxygénation par canules nasales à haut débit et la ventilation non invasive sont également décrites. L'utilisation de vasopresseurs (71% à Seattle) et le développement d'une insuffisance rénale aiguë (29% à Wuhan) ne sont pas systématiquement rapportés. Les patients admis aux soins intensifs paient un très lourd tribut à la maladie et ont un pronostic très réservé avec des taux de mortalité

compris entre 26% en Italie (avec plus de 58% des patients décrits séjournant encore aux soins intensifs au moment de la soumission) et 97% (mortalité des patients ventilés de plus de 65 ans dans la région de New York).

## LES PATIENTS COVID-19 AUX SOINS INTENSIFS DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Plus de 60 patients ont été admis dans le service des soins intensifs et le service des pathologies cardiovasculaires intensives des cliniques universitaires Saint-Luc depuis le 12 mars 2020. L'âge moyen est de 60.3 ans et la prédominance masculine est également très marquée (79%). L'hypertension artérielle et la surcharge pondérale sont les co-morbidités les plus fréquentes. Une toute grande majorité de patients a été traitée par oxygénothérapie par canules nasales à haut débit (Optiflow™) et 36 patients ont bénéficié de ventilation mécanique invasive ; 8 patients ont été mis sous ECMO. L'intubation se faisait suivant un protocole développé au sein du service, permettant une protection maximale du personnel présent dans la chambre. Une fois intubé, et sous ventilation mécanique, les patients sont sédatisés pour « supporter » le tube endotrachéal ainsi que les principes de réglage du respirateur. Dans le cas particulier des patients COVID-19, nous avons observé des besoins particulièrement accrus en sédatifs avec la nécessité d'utiliser une sédation multi-modale (utilisation simultanée de molécules présentant des mécanismes d'action différents). Le rôle de nos collègues pharmaciens pour permettre de nous approvisionner en ces différentes molécules doit ici être particulièrement souligné.

Quarante-cinq pourcent des patients ont reçu, à un moment de leur séjour, un vasopresseur. La majorité des patients admis ainsi que tous les patients ventilés ont bénéficié de la mise en décubitus ventral (DV), ce qui a permis, dans les phases initiales de la maladie, une amélioration nette de l'oxygénation. Cette technique de « rescue-therapy » recommandée chez les patients dont le P/F est inférieur à 150 mmHg permet une ré-expansion des atelectasies induites par la gravité dans les territoires pulmonaires dépendants, améliore le rapport ventilation/perfusion, diminue le shunt intra-pulmonaire et augmente la CRF. Cette manœuvre reste à risque (risque de déconnection du patient du respirateur ou de déplacement d'un cathéter par exemple), nécessite un nombre de personnes suffisant pour la réaliser (minimum 3 à 4 personnes) et une majoration de la sédation. De plus, elle s'accompagne d'effets secondaires spécifiques comme des escarres situées à des endroits inhabituels (pommettes, épaules, crêtes iliaques, genoux), les patients restant ainsi de manière continue pendant un minimum de 16 heures. Certains patients sont restés en DV plusieurs jours d'affilée du fait d'une désaturation rapide dès

la remise en décubitus dorsal.

Une hypertension artérielle pulmonaire a également été observée avec dans certains cas des signes de décompensation cardiaque droite. Ces patients ont reçu du NO par voie inhalée, voire du tadalafil. Outre les traitements généraux, et malgré des données très fragmentaires, voire contradictoires, tous les patients ont reçu de l'hydroxy-chloroquine selon le schéma recommandé par les autorités belges. Grâce à la collaboration étroite avec le service de microbiologie et les techniques de diagnostic rapide par PCR, seuls 40% de nos patients ont bénéficié d'une antibiothérapie adaptée précoce. Ceci a permis de limiter au maximum la pression antibiotique tout en proposant un traitement adéquat des co-infections potentielles chez les patients concernés.

Alors que 9 patients sont toujours hospitalisés, la mortalité globale des patients aux soins intensifs est proche de 40%, celle des patients ventilés atteignant 47%. Notons que certains patients ont refusé d'être placés sous ventilation mécanique.

La prise en charge pointue et lourde, le stress potentiel quant à une éventuelle contamination et le pronostic réservé des patients pris en charge, pouvaient tous être des facteurs de grande pression psychologique pour le personnel médical et paramédical des soins intensifs. Ceci est reconnu dans la littérature et des solutions ont même été proposées (18). Ce qui est rarement discuté par contre est la particularité de la relation famille-soignants-patients. La pression psychologique du personnel a ainsi été alourdie par les contacts principalement téléphoniques, ce qui rendait l'information moins personnelle et plus anxiogène pour des familles d'autant plus demandeuses d'informations. En effet, elles n'étaient peu ou pas autorisées à rendre visite et communiquer avec leur proche dans un état critique et se voyaient ainsi privés de leur rôle supportif, et ce pendant plusieurs longues semaines. Le personnel soignant a plus que jamais joué ce rôle d'intermédiaire, une tâche d'autant plus difficile qu'elle ne peut se faire en présentiel.

Le grand élan de solidarité entre les membres du département infirmier et la possibilité pour le personnel soignant de consulter une psychologue ont certainement contribué à une poursuite optimale et efficace de la prise en charge de ces patients très « lourds » au pronostic réservé.

## COVID-19, SOINS INTENSIFS ET CRAINTES ÉTHIQUES

Alors que des nouvelles inquiétantes nous parvenaient d'Italie où le système de soins de santé semblait avoir été dépassé avec des hôpitaux rapidement remplis et des difficultés d'admission des patients les plus sévères en service de soins intensifs, il était légitime de se demander comment le système de santé belge allait affronter la vague épidémique en lien avec le COVID-19. La société belge de soins intensifs

(SIZ), ainsi que d'autres sociétés nationales (comme la société belge de gériatrie et gérontologie) et internationales ont ainsi émis des recommandations pour un éventuel triage de patients en cas de disponibilité insuffisante de lits hospitaliers et de lits de soins intensifs en particulier. Certains hôpitaux ont également développé des propositions de triage, pas nécessairement en accord avec les sociétés dites savantes. Enfin, de très nombreuses publications internationales ont également abordé cette thématique difficile dans le cas particulier de la situation actuelle.

Les recommandations de la SIZ, qui peuvent être consultées sur le site de la société (<http://www.siz.be/COVID-19-links/>) insistent tout particulièrement sur l'importance de directives anticipées (incluant les interventions qui sont souhaitées ou refusées), que ce soit chez le patient âgé ou le patient en phase terminale d'une maladie chronique, cancéreuse ou non. Le rôle majeur du médecin généraliste ou du médecin spécialiste responsable du patient est ainsi bien mis en évidence. Il est rappelé que de telles directives ne devraient pas être discutées en situation aiguë, le patient n'étant plus à même d'aborder sereinement de tels sujets. Dans ce même document, la SIZ émet également des recommandations quant à la réalisation des manœuvres de réanimation cardio-pulmonaires, en insistant sur la protection du personnel qui effectue les gestes d'intubation et de massage cardiaque. Enfin, en cas de nécessité de triage pour l'admission aux soins intensifs ou à l'hôpital, les membres de la SIZ rappellent que, plus que l'âge, les éléments d'autonomie et fragilité (rapportés dans le *Clinical Frailty Score* par exemple), et l'éventuel déclin cognitif, sont à prendre en considération. L'admission d'un grand nombre de patients en unité de soins intensifs pose également la question de la poursuite des soins initiés (et/ou l'arrêt de ceux-ci) lorsque ceux-ci paraissent futiles. Il est recommandé que les décisions ne soient pas prises par un médecin seul (idéalement 3 médecins ayant une expérience en ventilation mécanique, ou en association avec le médecin qui connaît le patient) et qu'un support psychologique soit mis en place pour soutenir les médecins qui prennent ces décisions parfois difficiles. Un résumé de ces recommandations et la comparaison avec ce qui est proposé dans d'autres pays européens a récemment été publié (19).

Aux cliniques universitaires Saint-Luc, la capacité d'accueil de patients en unité de soins intensifs (34 lits dédiés aux patients COVID, voire plus si besoin) n'a jamais été dépassée. La raison principale de cette absence de saturation est à mettre en rapport avec l'excellent travail réalisé en amont, en salle d'urgences et dans les services d'hospitalisation dits classiques. La prise en charge médicale, infirmière en association avec l'équipe de kinésithérapie fut tout simplement remarquable, et cela doit être souligné.

Certains patients sont ainsi restés à l'étage sous plus de 10 litres/minute d'O<sub>2</sub>, sous masque Venturi, sous « double-trunk » mask, sous C-pap en continu, voire même en décubitus ventral. Beaucoup de ces patients auraient été admis dans des unités de soins intensifs d'autres structures hospitalières. De même, les prises de décision anticipées quant au plan de traitement ont permis de n'admettre aux soins intensifs que les patients dont les chances de succès étaient les plus grandes. Enfin, les décisions d'initier certains soins (comme la mise en place des systèmes d'oxygénation extra-corporelle) ou d'arrêter certains soins thérapeutiques (les soins de confort n'étant jamais arrêtés) ont toujours été prises de manière collégiale et multi-disciplinaire (avec les médecins de pathologies cardio-vasculaires intensives, par exemple).

## CONCLUSIONS

Plus de 60 patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë sévère ont été admis dans le service des soins intensifs des cliniques universitaires St Luc. Tous présentaient les caractéristiques qui définissent l'ARDS. Ces patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie par canules nasales à haut débit et/ou d'une intubation pour ventilation mécanique invasive, et, dans les cas les plus sévères

d'une assistance extra-corporelle. Ils ont présenté les complications classiquement décrites dans la littérature et une mortalité élevée, proche de 50%. L'investissement des équipes des soins intensifs et l'élan de solidarité du personnel au sein des cliniques a permis une prise en charge, qui nous l'espérons, a été optimale pour les patients.

## REMERCIEMENTS

Le travail dans le service des soins intensifs ne pourrait être possible sans la présence de nos assistants, de nos équipes infirmières et aides-soignantes, des équipes de kinésithérapie et des équipes de logistique et d'entretien. De même sans une collaboration sans faille avec les services d'urgences, de pathologies infectieuses, de laboratoire, de microbiologie, de radiologie, d'anatomo-pathologie et des membres de la pharmacie ou encore du service de diététique, notre travail n'aurait pu être réalisé. Enfin, il faut reconnaître l'élan de solidarité de nombreuses personnes qui sont venues aider nos équipes infirmières et aides-soignantes. Nous adressons ici un immense merci à toutes ces personnes qui, jour après jour, ont donné plus que le maximum pour permettre à nos patients d'être pris en charge dans les meilleures conditions possibles.

## RÉFÉRENCES

1. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1647-53.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2(7511):319-23.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20; 307(23):2526-33.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016; 315(8):788-800.
5. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364(14):1293-304.
6. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Apr 14. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

8. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):854-887. / *Crit Care Med.* 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
9. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14850.
10. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020 Apr 30. pii: S0049-3848(20)30157-2. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
11. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 May 6. doi: 10.7326/M20-2003.
12. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
13. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79.
14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 6. doi:10.1001/jama.2020.5394.
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475-481.
17. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
18. Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. *Crit Care.* 2020 May 6;24(1):200.
19. Joebgies S, Biller-Andorno N. Ethics guidelines on COVID-19 triage-an emerging international consensus. *Crit Care.* 2020; 24(1):201.

---

## AFFILIATIONS

1. Service des Soins Intensifs, UCLouvain
2. Service des Soins Intensifs, Assistants, UCLouvain
3. Service de Pathologies Cardiovasculaires Intensives, UCLouvain

## CORRESPONDANCE

Dr. XAVIER WITTEBOLE  
 Clinique universitaire Saint-Luc  
 UCLouvain  
 Service des Soins Intensifs  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles

# L'humain n'est pas une tomate qui peut pousser hors-sol

Guibert Terlinden

Aumônier aux Cliniques universitaires Saint-Luc<sup>1</sup>

Human beings are not tomatoes which can grow without soil

Humans come from the humus, they are kneaded out of it. In the crisis, the fragility and immensity of each individual's humanity has been unveiled, even by what was painfully lacking. We must preserve our humanity as an invaluable treasure. We must root our future in it, because without soil, our "DNA" denatures and dies.

#### KEY WORDS

Displacement, rituality, materialization of death, opportunity, humanity

**L'humain vient de l'humus, il en est pétri. Dans la crise, l'humanité de chacun s'est révélée, fragile et immense, y compris par ce qui a manqué douloureusement. Préservons-la comme un trésor inestimable. Enracinons-y notre avenir car hors-sol, notre 'ADN' se dénature et meurt.**

Contribuer à une certaine mémoire de la crise historique que nous traversons<sup>2</sup> m'a paru difficile. En effet, alors que nous sommes encore dans la crise, dans l'expérience de la traversée, bousculés par tant de sollicitations éclatées qui fragmentent notre quotidien professionnel et privé, dans un contexte d'« infobésité » oppressant, de fatigue psychique intense, où puiser le souffle pour espérer pareille prise de distance ? Et plus exactement, en est-ce bien déjà le moment ? « On ne ressuscite pas en un jour ! », m'a un jour tancé la sœur d'une jeune mère décédée. C'est que cela nécessite de laisser remonter tout ce que l'urgence a obligé d'enfouir, de respecter le temps de la maturation lente, de l'écoute, de l'accueil de l'impensé. Viendra sans doute un moment opportun pour autre chose, ou peut-être pas. On ne sait pas. On l'espère. Honorons la traversée tant que nous y sommes. La pandémie n'a pas de sens *en soi*. Mais maintenant qu'elle est là, comment la sauver au sens d'y accueillir voire y susciter une dynamique de salut ou de Vie ? Comment nous laisser déconfiner par le haut ou du côté des racines profondes ? Cette note sera marquée par ces hésitations.

<sup>1</sup> Voir site internet des aumôneries de St-Luc et du Campus. Nous y renverrons à notre bibliothèque lorsqu'une référence citée s'y trouve : <https://www.alma-aumerie.be>

<sup>2</sup> « Cette crise est historique. Ce numéro spécial du Louvain Médical 2020 devrait en être le reflet et une certaine mémoire locale. » : telles étaient les consignes du Professeur Cédric Hermans ;

## FAIRE ANAMNÈSE, 'POUR LA VIE'

Un médecin le sait, faire mémoire est essentiel. Viser trop vite l'efficacité peut nuire. Anamnèse, du grec *Anamnēsis*, *Mnēmē* : souvenir, mémoire. Recueillir ce que chacun expérimente, vit, ressent, ce que le corps même – individuel et collectif – exprime. De même racine, *Mnemeiō* signifie tombeau. 'Qui nous roulera la pierre de devant ce tombeau' pour que la mémoire vive n'y reste pas prisonnière ? On dit Saint-Luc « Hôpital pour la Vie » : slogan, certes, mais peut-être aussi appel à chercher les enjeux d'humanité qui se sont dévoilés dans le prendre-soin en ce temps de crise. Rien n'est gagné d'avance, ni perdu d'ailleurs. Dans la foi qui est mienne, la grâce, l'étonnement, pourrait nous surprendre. À son heure.

## C'ÉTAIT HIER, C'ÉTAIT IL Y A MILLE ANS

Du premier choc, chacun gardera mémoire dans l'intime. Pour moi, ce seront, à vie, les premières images venues d'Italie : malades côte à côte, intubés, en position ventrale – celle de l'esclave, du sans visage – et l'impression, me vrillant le cœur, de la solitude qui les entourait. Ont suivi celles des convois militaires emportant leur cargaison de cercueils, de nuit et loin des regards, vers on ne sait où, après une expéditive bénédiction collective : à la limite du tolérable car s'y effondrait ce qui fait l'humanité de l'humain depuis l'origine. Le cri d'Antigone s'est réveillé en mes entrailles : « Dans le champ du malheur, planter une objection »<sup>3</sup>. Ce n'était plus en lointaine Chine, c'était dans la pièce à côté, la région la plus riche d'Europe. Et pourtant, c'était trop loin encore pour y croire. « On » allait trouver des solutions techniques, médicales, pour parer à cette épidémie. Comme toujours.

Il a fallu que, vendredi 13 mars, un médecin et une cadre infirmière me demandent de les bénir. Se moquaient-ils ? S'agissait-il d'une demande décalée d'une petite 'assurance tout risque' ? Mais non : ce week-end de garde serait difficile, incertain. Ce que j'ai compris, c'est qu'un autre, le *Padre*, les confirme dans leurs justes places et compétences. J'ai songé à Moïse priant Dieu *d'ouvrir* la mer pour que son peuple 'y passe à pieds secs', sans se laisser engloutir dans la peur ou la mort. Pas de *Deus ex machina* ici mais plutôt un appel à être au mieux responsables en ce temps inédit. Je leur ai rapporté l'antique tradition selon laquelle les soignants ont reçu une part particulière d'Esprit-Saint et j'ai demandé à Dieu de les bénir, très sincèrement : « Bonne traversée, les ami.e.s ! ». Ce jour-là, pour moi, la crise « réelle » est entrée dans nos murs et dans ma vie.

3 Henry Bauchau, in *Passage de la Bonne-Graine*, Arles, Actes Sud, 2002, p. 405. Chez bien d'autres, p.ex. Marion Muller-Collard, *Lettre à Lucie*, Gallimard, 2020. (Accessible [alma-aumonerie.be](http://alma-aumonerie.be))

## ENTRE FUITE ET ENGAGEMENT CHOISI

Ce premier contact en précédera bien d'autres, dont l'affolement de certains sur les réseaux sociaux et leur hâte de fuir. J'ai repensé au commentaire du Psaume 10 que le Docteur Denis Mukwege<sup>4</sup> fit au Centre Œcuménique en 2014 : « *Mon âme est en moi comme un oiseau à qui l'on dit : fuis dans la montagne !* ». Si tout le monde obéissait à cette injonction intime – « *fuis !* » – ce serait, certes, la « ruine » de notre humanité. Mais le Psaume ne veut pas juger : il signifie que rien ne va de soi en temps de crise, que l'angoisse, que sauver sa peau, c'est légitime : nul n'a vocation au martyr. Au début, le manque d'informations et de protections était minant. Bien des soignants et autres personnels sont venus au travail la boule au ventre, inquiets pour eux, pour leurs proches, affolés devant l'incertitude. Moi aussi.

Accompagner tant de patients dans des soins lourds ou dans la mort nous a tous impliqués en profondeur et durablement, mais rien n'a autant touché, fragilisé, bouleversé que la menace extrême pesant sur des proches, des collègues, des amis. A tous les niveaux de la hiérarchie, nombreux sont les membres du personnel à avoir été atteints par le virus jusqu'à en payer le prix fort. La mort a atteint Saint-Luc en sa chair. L'hommage rendu à la première infirmière décédée du COVID restera vif dans les mémoires, tant il a mis en lumière la fragilité de nos existences mais aussi la bouleversante capacité de se soutenir dans la peine, de se serrer les coudes, de réaliser la profondeur de l'engagement des blouses de toutes couleurs et de le rechoisir, jour après jour. Le professionnalisme, l'entraide spontanément proposée entre services, la créativité pour bricoler des solutions en vue d'aider les malades, la compassion envers les collègues et unités atteints, tout cela fera qu'on ne se verra plus comme avant.



4 Lors de son Doctorat honoris causa. (Accessible [alma-aumonerie.be](http://alma-aumonerie.be))

## ÉTRANGÈTE - SOLITUDE - INDÉCENCE

Avec tous ces visages dans le cœur, s'est peu à peu creusé en moi un écart bien difficile à vivre entre l'hôpital et l'extérieur. Une étrangeté, une solitude. J'ai été envahi de messages 'distayants', par une déferlante de discours tenus dans les médias par des maîtres *qui nous l'avaient bien dit*, qui *savaient déjà que faire* après et se *placèrent* aux premiers rangs pour qu'on ne les oublie pas quand viendrait la reprise... Me furent aussi difficiles à supporter les propos 'cools' de ceux qui, depuis un cadre privilégié, se réjouissaient de ce temps de confinement comme d'une opportunité de 'se retrouver soi-même', de jouir de l'existence et du chant des oiseaux, de transgresser les règles du confinement 'parce qu'on le vaut bien'. *Moi, moi, moi...* Si décalés d'une réalité douloureuse vécue par tant de personnes. Même le sympathique rituel des applaudissements de 20h00 m'a parfois donné l'impression qu'il visait plus à s'assurer (se rassurer) de sa propre pulsion de vie que de se relier à *l'irreprésentable vécu* en milieu de soins, ou au côté si *abstrait* du décompte quotidien des morts. « *De l'autre côté de l'écran, c'est bien autre chose !* », a réalisé une étudiante visitant son père décédé. Le grand Pascal aurait déploré que, en proie au divertissement, l'humain cherche à se fuir pour ne pas dévisager le destin, le sien. Le rassemblement des urgentistes et pompiers bouleversés sous les fenêtres des amis en danger aux soins intensifs, m'a, lui, retourné le cœur.

En aumônerie, nous avons aussi connu un moment de solitude quand, en quelques jours, notre univers familial s'est délité : interdiction de toute visite aux malades, COVID-19 ou non, sinon en fin de vie (ramenant les aumôniers au rôle antique de passeurs du Styx...), annulation progressive, et pour un temps indéterminé, de toutes rencontres de groupe, cours, formations, célébrations, accueil au Carrefour spirituel ; mise à l'écart de nos nombreux partenaires volontaires, hospitalisation d'une collègue, etc.. Restait, fort heureusement, le lien si substantiel aux professionnels et aux équipes. Pour être sincère, s'il n'y avait pas eu la dynamique partagée avec mes collègues de l'aumônerie et le soutien de proches, une certaine panique et la tentation de remplir le vide m'auraient envahi. D'où sans doute mon irritation devant les messes (si cléricales) diffusées sur la toile alors que tant en étaient privés. Une patiente a écrit, tranchante : « *Corona m'épuise. Je meurs de Faim et, à la TV, les prêtres ne font que se nourrir de Lui. Et nous ?* ». M'a davantage fait sourire le côté *fellinien* des bénédictions de villes contre le virus, mises en scène avec grand déploiement d'ornements sacerdotaux, ou ces *drive confession* aux USA. Ont été d'une autre tenue les gestes sobres posés par le pape François, portant dramatiquement et seul à la face du monde les *invisibles*<sup>5</sup> d'ici et du Sud, et le désastre social dont beaucoup font et feront les frais. Nous ne pouvons

plus ignorer que nous partageons une '*maison commune*' ni les liens étroits mis à jour entre les enjeux climatiques, économiques, spirituels et de santé publique.



## UN DÉPLACEMENT TRAUMATISANT POUR UN GRAND NOMBRE

Autour de la fin de vie des malades, COVID-19 ou non, un déplacement s'est opéré. Ce fut et reste un réel traumatisme au sein de la population de ne pouvoir accompagner ses proches comme désiré. Le milieu médical et hygiéniste s'est, malgré lui, approprié la mort. Il devra rendre la main. Heureusement, certains ont osé de l'objection de conscience et ont transgressé pour mieux ajuster *sécurité* et *humanité*. Des pistes se sont ouvertes depuis. Il me semble essentiel d'en conserver mémoire car peut-être y a-t-il eu là une prise de conscience que la mort, la mort de nos aimés, de nos aînés, ce n'est quand même pas... *rien*.

J'ai identifié une quadruple souffrance. (1) Quasi tous ont dit souffrir de n'avoir pas pu être *présents* dans le suivi de la maladie et de l'agonie de leur proche (l'être-là, le contact visuel, la tendresse et le toucher, c'est la nourriture de notre humanité ; la parole échangée, la reconnaissance, le pardon, l'adieu et la paix offerte, si essentiels aussi). (2) Beaucoup ont été blessés de n'avoir pu poser les *gestes rituels* souhaités – familiaux, culturels, religieux, ... – avant ou après le décès. Certains gestes ont une force humanisante et spirituelle essentielle, fruits de siècles de savoir-être : tel sacrement ou bénédiction, telle prière des agonisants ou telle profession de foi obligatoire pour certains *in articulo mortis*, tel rite de désocialisation, de respect de la dépouille mortelle comme la toilette – rituelle ou non –, la mise en bière et l'adieu au visage, ainsi que les funérailles, à ce jour réduites à leur plus simple expression. Leur absence ou la culpabilité de ne pas respecter les dernières volontés du défunt peut s'avérer très douloureux<sup>6</sup>. (3) Ajoutons la *souffrance plus communautaire* d'être privé du soutien de la famille ou du réseau élargi, vu l'interdit de réunion

6 Le Conseil des théologiens de l'Exécutif des Musulmans de Belgique a interdit que les corps soient entreposés dans des frigos espérant un rapatriement (« une torture du défunt », selon le prophète) ou que soit déterrés et réouverts le cercueil plus tard pour accomplir le rite de la toilette et l'envoyer au pays. C'est donc que des familles en souffrance y songent.

5 Chez nous, réfugiés et sans-papiers, les étudiants étrangers privés de jobs et d'entraide ; les isolés (de psychiatrie, en MRS) ; les détenus ; les travailleurs au noir jetés comme des kleenex usagés.

et à fortiori des rituels *coutumiers* si subtils liés au temps long du deuil (veillée mortuaire, messe de quarantaine...). (4) Enfin, quand il s'agit de choisir qui sera autorisé à visiter le proche, les *tensions intrafamiliales* sont ravivées.

Les collègues chrétiens, juifs, musulmans et de la laïcité contactés, les familles et les soignants questionnés, consonent tous avec ces souffrances évoquées. Certes, c'est à souligner, les responsables des différents cultes se sont fort investis pour expliquer à leurs communautés et appuyer de leur autorité les limitations imposées par les pouvoirs publics : pour tous, la protection des vivants a primé. Cependant, si la population a compris rationnellement les règles établies, émotionnellement ce n'est pas le cas : elle s'est résignée mais qualifie sa souffrance de douloureuse, parfois de cruelle voire d'inhumaine.

Le pire scénario, c'est lorsque les proches n'ont eu aucun contact avec le défunt, ni avant ni pendant son hospitalisation (du fait du confinement), ni en fin de vie ni après la mort (quand tout a basculé en quelques jours et qu'il ne fut pas possible aux soignants d'organiser une visite : trop débordés, sans matériel de protection, n'y pensant parfois même plus car 'H.S.' eux-mêmes). Ce qu'ils vivent, c'est une véritable dépossession : leur parent a été *pris* par la maladie, *arraché* à leurs mains et regards aimants, *kidnappé* par l'hôpital puis *happé* par la mort. Seul. Au bout d'un parcours dont tout leur a échappé, le corps leur est brutalement rendu dans un cercueil anonyme si pas incinéré ou enterré à la va-vite, sans convier personne, en secret. Ce qui aura alors manqué dramatiquement, c'est une *matérialisation* de la mort<sup>7</sup> : tant le chemin vers la mort que le corps mort auront été escamotés. Tel est l'enjeu : chacun a besoin de savoir comment son proche a terminé sa vie et d'acter puis de symboliser sa mort<sup>8</sup>. En témoignent ces mots bouleversants, reçus en écho à une interview<sup>9</sup>, d'un couple dont l'enfant est morte jadis dans un accident :

« Quelques instants pour poser une main sur ce bois de l'adieu... C'était si court, presque dérisoire au regard de l'immense déchirure. Oui, être privé de l'accompagnement dans la chair de l'être aimé complique le deuil. Longtemps, j'ai gardé dans mes

*avant-bras la douleur maternelle de n'avoir pu la serrer contre moi. Longtemps, j'ai gardé la trace de ce manque charnel, dépouillée avec mon mari de ce dernier geste humain. ».*



L'impact sur les soignants est également très profond. Touchés dans leur humanité, ils se projettent dans cette solitude des patients et la blessure des familles : « *Je ne le supporterais pas, si c'était mon père, ma mère...* ». Ils sont aussi atteints dans leur façon professionnelle d'accompagner la fin de vie. Certains n'y étaient d'ailleurs que très peu préparés lorsqu'ils sont venus en appui : ce fut une véritable initiation pour une génération où la mort est escamotée, une surprise parfois d'avoir tenu bon, même quand il a fallu vivre plusieurs décès sur une journée. Le poids des consignes à suivre pour entrer en chambre COVID est aussi à souligner : c'est épuisant et isole soignants et personnel d'entretien du soutien des autres membres de leurs équipes.

L'accompagnement offert par ces équipes est donc éprouvant mais essentiel et à honorer. En l'absence des proches, elles tentent d'apporter le maximum d'humanité *possible* dans ces moments porteurs d'une exigence si inédite. Ne généralisons cependant pas : les différences entre les institutions ou au sein de celles-ci ont été flagrantes. Les inégalités de moyens et leurs conséquences ont en outre été sources de légitime indignation. Chapeau bas !

Plus spécifiquement, des infirmières ont souffert d'un contact fort tardif avec les familles car ce sont principalement les médecins qui ont nourri le lien – téléphonique ou virtuel. Un lien renforcé avec les infirmières, bien avant la fin de vie du patient ou sa mort, serait fort important et ferait sens pour tous. Mesure-t-on en effet l'épreuve inédite que vit un humain à être propulsé seul auprès d'un proche mourant ou décédé, alors qu'il n'a pu l'accompagner dans son cheminement et sa dégradation ? Souvent fort peu 'équipé' et impréparé à des images qui peuvent être terribles et à l'impact émotionnel considérable, sans aucun support familial ou rituel, il est d'autant plus important qu'il soit accompagné par une main professionnelle 'solide'. Les aumôniers auraient pu épauler mais, à regret, on ne pouvait

7 Merci à Joseph Tirone, infirmier chef des soins médicaux-chirurgicaux de Saint-Luc, de m'avoir éclairé sur cet enjeu de santé publique. Voir Claire Fercak, Ces morts qu'on n'accompagne pas, Tracts de crise n°19, Gallimard, 2002 (Voir [alma-aumonerie.be](http://alma-aumonerie.be)) : « Un temps sera nécessaire à la réappropriation des moments retirés. ». (Voir [alma-aumonerie.be](http://alma-aumonerie.be))

8 C'est ce qui a conduit des équipes à imaginer des liens possibles (visites plus nombreuses que permis, contacts visuels par tablettes, GSM, etc.). Dans la procédure COVID de St-Luc (inspirée par ce qui se fait en maternité), une photo est prise lorsqu'un patient décède.

9 Guibert Terlinden, « Les soignants seraient-ils devenus les seuls spécialistes des fragilités de la vie ? », Entretien Annick Hovine, LLB du 04-04-2020 (voir [alma-aumonerie.be](http://alma-aumonerie.be))

entrer qu'un à la fois, les proches à tour de rôle puis l'aumônier : pas de moment rituel partagé alors que, d'expérience, on sait combien grand peut être le partage d'une dynamique commune signifiante. C'est progressivement revu depuis.

### « L'HUMAIN N'EST PAS UNE TOMATE QUI PEUT POUSSER HORS-SOL »<sup>10</sup>

Pourquoi diable, cette expression découverte au détour d'une lecture m'a-t-elle saisi jusqu'à me poursuivre dans mes rêves par temps de COVID-19 ? Il y a sans doute de la protestation face à ce monde globalisé où les humains sont formatés selon un moule unique froid – « googlelisé, Macdonaldisé, Rayanairisé, marchandisé ». Quand le désir se laisse façonner par ces standards du temps et la pulsion effrénée de consommation, que ses racines sont privées de terre (historique, affective, sociale, culturelle, spirituelle), comment alors lui rendre sa saveur ? Un quasi rien, un 'simple' virus, et nous voilà tous, telles des tomates hors-sol, indifférenciés sous nos masques, prisonniers d'un univers aseptisé, méfiants les uns envers les autres, chacun dans sa bulle, atomisé. La tendance existait à la diminution des relations humaines réelles au profit du virtuel, des achats en ligne, du télétravail qui isolent : sortira-t-elle renforcée ou est-il permis d'espérer ?

Ma gratitude et ma joie sont alors profondes d'avoir pu collaborer, dans ce cadre inédit, à détourner cette approche industrielle et anonymisante de la vie, des relations et de la mort, au profit de ce qui s'est avéré être un émouvant laboratoire d'humanité. Le cadre a tenu bon grâce au professionnalisme de tous. Toutes les professions ont conjoint leurs efforts et chacune a été reconnue comme essentielle. Chacun et chacune a apporté sa singularité à l'ensemble, payant de sa personne de bien des manières pour le bien de tous. Aujourd'hui, nous sommes cabossés, convalescents – et encore, pas tous, à l'heure où j'écris ces lignes – et il faut déjà penser à demain, reconstruire après ces mois de crise. Pour ne pas recommencer comme avant, un temps d'arrêt serait salutaire, mais sera-ce possible ? Beaucoup y aspirent.

L'humain vient de *l'humus*, il en est pétri. L'humanité de chacun s'est révélée, fragile et immense. Préservons-la comme un trésor inestimable. Enracinons-y l'avenir car hors-sol, notre 'ADN' se dénature et meurt.

---

10 Expression reprise à Éric de Kermel in La Croix du 25-4-2020.



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

### SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal). **Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.**

### PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

### ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.  
*Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.*
- Coordonnées des auteurs  
Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.  
Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques  
Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

### LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.  
Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.  
Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

*Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.*

### DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

### PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

## INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans  
Rédacteur en chef  
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical  
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Bruxelles  
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet  
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact  
Isabelle Istasse  
Responsable éditorial  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)