

# LA PREMIÈRE VAGUE DE LA COVID-19 AUX SOINS INTENSIFS

MARS-MAI 2020

MARCHETTA S (1), LAMBERMONT B (2), MASSION P (2), ROUSSEAU AF (2), LAYIOS N (2), ROBINET S (2), CANIVET JL (2), KISOKA G (2), LEDOUX D (2), MORIMONT P (2), PIRET S (2), WIESEN P (2), MISSET B (2)

**RÉSUMÉ :** En décembre 2019, à Wuhan, une nouvelle pathologie infectieuse humaine est née, le COVID-19, consistant avant tout en une pneumonie, induite par le coronavirus nommé SARS-CoV-2 en lien avec l'intensité de la détresse respiratoire qu'il entraîne (SARS pour syndrome respiratoire aigu sévère, et CoV pour coronavirus). Une véritable crise sanitaire et planétaire est apparue, bien plus conséquente que celle liée au SARS-CoV-1 en 2002-2004 et au MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) en 2012. Outre une atteinte respiratoire pouvant être dramatique, cette pathologie est complexifiée par la fréquence des atteintes cardiovasculaires, rénales et de la coagulation. Les systèmes de soins de santé ont dû s'adapter urgemment, en l'absence de recul face à la pathologie, et sans armes thérapeutiques efficaces. Au travers de cette revue de la littérature, nous détaillons nos pratiques locales pour la prise en charge globale des patients hospitalisés aux Soins intensifs.

**MOTS-CLÉS :** *Défaillance multi-organique - Complications - COVID-19 - SDRA - Soins intensifs - Traitement médicamenteux - Ventilation assistée*

## THE FIRST WAVE OF COVID-19 IN INTENSIVE CARE

**SUMMARY :** In December 2019, in Wuhan, a new human infectious pathology was born, COVID-19, consisting above all in pneumoniae, induced by the coronavirus named SARS-CoV-2 because of the respiratory distress it caused (SARS for severe acute respiratory syndrome, and CoV for Coronavirus). A real health and planetary crisis has appeared, much more substantial than that linked to SARS-CoV-1 in 2002-2004 and to MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) in 2012. In addition to respiratory damage that can be dramatic, this pathology is complicated by the frequency of cardiovascular, renal and coagulation diseases. Health care systems have had to adapt urgently, in the absence of hindsight from the pathology, and without effective therapeutic weapons. Through this review of the literature, we detail our local practices for the overall management of patients hospitalized in Intensive care.

**KEYWORDS :** *Multiorgan failure - Complications - COVID-19 - ARDS - Intensive care - Drug therapy - Invasive ventilation*

## INTRODUCTION

Depuis quelques mois, la pandémie au coronavirus «SARS-CoV-2» est au centre de tous les débats médicaux, épidémiologiques, politiques et familiaux. Les soins de santé du monde entier ont dû revoir, et ce de façon hâtive, leur organisation tant médicale que paramédicale, leurs infrastructures et leurs équipements. Les prises en charge ont été compliquées par des controverses éthiques, dans un climat de fatigue et de pression socio-culturelle.

Les données scientifiques actuelles relatives à la première vague de l'épidémie rapportent que, parmi les patients contractant le «SARS-CoV-2», 20 % requièrent une hospitalisation dont le quart nécessite une prise en charge en unité de soins intensifs (USI), ce qui représente, au total, 5 à 8 % des patients infectés (1-3). L'admission des patients en USI varie inévitablement en fonction de certains critères d'éligibilité, débattus et détaillés ultérieurement.

Les particularités dans la gestion des patients «COVID-19» en USI sont multiples et méritent d'être soulevées dans cette revue de la littérature;

organisation du service, pénibilité et redondance des tâches quotidiennes, discussions éthiques, techniques d'oxygénation, prise en charge d'un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique, atteinte multi-organique redoutable, et incertitude thérapeutique.

## AGENCEMENT ET ORGANISATION DU SERVICE DE SOINS INTENSIFS

Pour éviter la transmission du virus aux personnels de soins, les chambres de soins intensifs doivent être équipées d'un flux d'aspiration menant à une pression négative (préférentiellement, mais pression nulle acceptable), d'un filtre à particules (pour les patients non intubés), et d'une isolation parfaite vis-à-vis du reste du service. Un nettoyage biquotidien de toutes les surfaces de la chambre est souhaitable avec des produits nettoyants classiques. Les visites des proches du patient sont restreintes aux situations de limitation des traitements et de fin de vie. Pour les autres patients, les contacts sont effectués au moyen de visioconférences, avec le médecin, et avec le patient, s'il est en mesure de s'exprimer ou de comprendre la situation.

Dans le service, en dehors des chambres, le port continu d'un masque «chirurgical» est systématique. Dans les chambres, la tenue

(1) Service de Cardiologie, CHC Liège, Belgique.

(2) Service de Soins intensifs, CHU Liège, Belgique.

complète (masque FFP2, cagoule, lunettes ou visière, gants de protection et tablier de survêtement) est obligatoire, en particulier à cause des procédures aérosolisantes utilisées pour traiter la détresse respiratoire.

Au quotidien, les équipes soignantes (infirmiers, kinésithérapeutes) et techniciens de surface, enchaînent les habillages et déshabillages méticuleux des tenues de protection pour les soins fournis aux patients, avec une certaine responsabilité dans l'«économie» du matériel vestimentaire. Cela allonge inéluctablement leur temps passé en chambre et, par conséquent, la lourdeur de leur travail. En outre, les mises en décubitus ventral régulières requises pour lutter contre l'hypoxémie des patients atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et les changements thérapeutiques fréquents (notamment concernant les sédations des patients) exacerbent la pénibilité de la prise en charge, dans un climat où le taux de réussite n'est pas réconfortant (le taux de mortalité en USI s'échelonnant entre 30-60 % selon les études) (4). Confrontés également aux mêmes règles de confinement que le reste de la population, les soignants sont soumis à un stress hors norme. Une étude chinoise concernant plus de 1.000 membres du nursing rapporte un taux de dépression, d'anxiété et de détresse psychologique anormalement élevé (respectivement de 50, 45 et 70 %) (5).

### CRITÈRES D'ADMISSION ET DISCUSSION ÉTHIQUE

On peut regrouper en trois catégories les patients «SARS-CoV-2» hospitalisés. La première concerne des patients hospitalisés avec des besoins en O<sub>2</sub> modérés (oxygénothérapie par voie nasale inférieure à 4 l/min), justifiant une surveillance en service conventionnel.

La seconde regroupe des patients dont l'état est plus grave, nécessitant un monitoring continu en unité intermédiaire, avec une administration importante d'oxygène, jusqu'à 15 l/min au masque facial. Enfin, la dernière catégorie est celle des patients devant être admis en USI en se basant sur des critères objectifs tels que ceux proposés par l'«Early Warning Score» (Tableau 1) (6). Ce score de gravité permet d'alerter le clinicien en préconisant une prise en charge intensive lorsque celui-ci dépasse 5. On sera généralement alerté par un patient dont la saturation sera ≤ 90 % sous 5 l/min d'O<sub>2</sub> au masque réservoir ou aux lunettes nasales à haut débit à 30 l/min avec FiO<sub>2</sub> (fraction inhalée en oxygène) à 80 % et/ou avec une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute et une tachycardie > 120 battements par minute.

La demande d'admission en USI dépassant les ressources hospitalières habituelles, la question du tri des admissions est parfois problématique et repose sur une justice distributive. En Belgique, les ressources en USI ont été augmentées rapidement pendant le mois de mars 2020, en réduisant les autres activités de l'hôpital et en redistribuant certains membres du personnel soignant. Le tri n'a jamais été un tri «de guerre» comme on a pu l'entendre en Italie, mais plutôt un tri basé sur le bénéfice supposé apporté au patient. La décision est collégiale. Nous préconisons que trois médecins, dont un n'étant pas en charge du patient, interviennent dans cette décision. L'avis d'un spécialiste d'organe, du médecin traitant et d'une personne représentant le patient peut être requis si le degré d'urgence ne l'empêche pas. Dans les cas complexes, il est possible de solliciter un médecin intensiviste extérieur (7).

Bien que les lignes directrices ne suggèrent pas l'âge comme facteur déterminant dans l'allocation des ressources, beaucoup décrivent combien il est difficile pour les patients fragiles et âgés de survivre à une intubation prolongée (8).

Si un patient âgé doit être admis, une évaluation objective de son état cognitif et de sa fragilité clinique doit être réalisée selon le score de fragilité clinique (Clinical Frailty Score). Chez tous les patients, la présence d'une maladie oncologique terminale et d'une comorbidité chronique sévère (insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, dialyse, cirrhose) doit être prise en compte. En cas d'urgence médicale et d'état clinique comparable, le principe du «premier arrivé, premier servi» est sans doute le plus conforme. Un soutien psychologique des médecins impliqués dans le triage est hautement préconisé (7). En Italie, des équipes de triage ont même été proposées. Celles-ci sont commandées par un officier de triage, ne prenant pas en charge directement le patient, et sont soutenues par un comité d'experts réévaluant l'état du malade, en fonction, notamment, des dernières données scientifiques (8).

Au CHU de Liège, une réflexion éthique concernant l'admission des patients COVID-19 aux soins intensifs a été élaborée par les réanimateurs, en collaboration avec les autres spécialistes du CHU, notamment les gériatres et les spécialistes des soins palliatifs. Elle est résumée dans la Figure 1.

**Figure 1.** Algorithme éthique proposé par le CHU de Liège pour l'admission en USI des patients COVID19.

<https://tinyurl.com/yymowm4f>

**Tableau I. «Early Warning Score». Score d'avertissement basé sur des paramètres physiologiques, utilisé pour faciliter la classification de la gravité clinique des patients et les décisions d'admission en USI. Ce score est une version modifiée du score national d'alerte précoce (NEWS pour National Early Warning Score) par l'incorporation de l'âge comme facteur de risque indépendant basé sur des rapports récents. Les patients sont divisés en quatre catégories de risque : faible, moyen, élevé et très élevé.**

Points	3	2	1	0	1	2	3
Âge				< 65 ans			≥ 65 ans
Fréquence respiratoire	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Saturation en O <sub>2</sub>	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Support ventilatoire		Oui		Non			
Pression artérielle systolique	≤ 91	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Fréquence cardiaque	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
État de conscience				Patient conscient			Somnolence, léthargie, coma, confusion
Température	≤ 35°		35,1-36°	36,1-38°	38,1-39°	≥ 39,1°	

Score	Gradation du risque	Niveau d'alerte	Fréquence du monitoring	Réponse clinique	Solution
0			Toutes les 12 heures	Surveillance de routine	
1-4	Faible	Jaune	Par 6 heures	Évaluation au lit du malade par une infirmière	- Maintien de la surveillance en place - Augmentation de la surveillance - Informer le médecin
5-6 ou 3 dans un paramètre	Moyen	Orange	Par 1 à 2 heure(s)	Évaluation médicale	- Maintien du traitement en place - Ajustement du plan thérapeutique - Avis auprès d'une équipe d'USI
≥ 7	Élevé	Rouge	Permanente	Évaluation médicale/équipe USI	Équipe USI appelée en urgence
≥ 7	Très élevé	Noir	Permanente	- Lésions organiques irréversibles (lésion cérébrale irréversible, défaillance d'organes multi-systémique, maladie pulmonaire/hépatique terminale, néoplasie disséminée,...) - Discussion urgente par les experts concernant la décision d'admission du patient	

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Les données démographiques et cliniques des patients devant être admis en USI pour SDRA, selon une des plus grandes études italiennes, révèlent une majorité d'hommes (82 %), d'âge moyen de 63 ans, avec comme principales comorbidités une hypertension artérielle (49 %), un diabète de type 2 (17 %), une hypercholestérolémie (18 %) et des antécédents cardiovasculaires (21 %). Curieusement, le taux de patients ayant des antécédents de néoplasie, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de maladie rénale ne s'élève, respectivement, qu'à 8 %, 4 % et 3 %. Le taux d'intubation orotrachéale était estimé à 88 %, supérieur aux données chinoises (4).

Certains marqueurs cliniques et biologiques semblent prédictifs d'une évolution vers un

SDRA : l'âge avancé, une fièvre à ≥ 39 °C, une neutrophilie avec lymphopénie (notamment la diminution du nombre de lymphocytes T CD3 et CD4), des indices d'atteinte organique (élévation des AST, LDH, bilirubine et urée), des indices liés au degré d'inflammation (CRP, IL-6 et ferritine sérique), et des indicateurs liés à la fonction de coagulation (temps de prothrombine et D-dimères). Cependant, il apparaît que certains de ces facteurs ne sont pas prédictifs de mortalité (l'importance de la fièvre, certaines comorbidités telles que l'hypertension artérielle, la numération lymphocytaire et le taux de ferritine), à l'inverse du degré d'atteinte hépatique ou rénale, et des taux d'IL-6 et de D-dimères (4-9).

Au CHU de Liège, 103 patients ont été admis en USI, sur 441 patients admis à l'hôpital durant cette période (mars-avril-mai 2020). L'âge médian était de 65 ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen à 30 kg/m<sup>2</sup>. Une

ventilation invasive a été requise chez 75 % de ces patients et une épuration extra-rénale a été mise en place chez 18 %. On observe un taux de décès d'environ 30 %. La majorité des patients décédés a bénéficié d'une ventilation invasive préalable. Les durées moyennes de ventilation et de séjour en USI étaient, respectivement, de 17 et 20 jours.

## TECHNIQUES D'OXYGÉNATION ET INTUBATION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise une titration d'oxygène jusqu'à l'obtention d'une saturation  $\geq 90$  % (la cible pouvant être plus basse chez les patients BPCO ou plus haute chez les femmes enceintes). Les lunettes nasales permettent de délivrer 6 l/min d'O<sub>2</sub>, sans risque significatif de dispersion microbienne. Des débits plus importants peuvent être administrés au moyen d'un simple masque, d'un masque Venturi ou à haute concentration (jusqu'à 10-15 l/min). Lorsque les besoins en O<sub>2</sub> augmentent, la question de l'oxygénothérapie nasale à haut débit ou de la ventilation non invasive (VNI) se pose, mais elle reste controversée, compte tenu du risque d'aérosolisation extérieure (10).

Il semble que l'oxygénothérapie à haut débit soit privilégiée (sans preuve scientifique évidente), en maintenant, toutefois, certaines précautions (limitation du débit à 20-30 l/min avec le port d'un masque chirurgical par le patient). Si la ventilation non invasive est préférée (contexte d'exacerbation de BPCO, œdème pulmonaire aigu d'ordre cardiogénique, syndrome d'apnée ou hypopnée obstructive du sommeil), un masque totalement hermétique est recommandé, avec des pressions positives minimales (5 à 10 cmH<sub>2</sub>O) (11). Les aérosolthérapies doivent être, bien entendu, évitées autant que possible.

Concernant l'intubation orotrachéale (IOT), certains préconisent de ne pas la retarder, vu le tableau clinique et scanographique rapidement évolutif, tandis que d'autres préconisent des alternatives (ex : décubitus ventral avec lunettes à haut débit) (12). Si une IOT est privilégiée, celle-ci doit être réalisée selon une séquence rapide, par un médecin expert en intubation, doublé d'un second expert, et de préférence avec un vidéo-laryngoscope pour réduire l'exposition de l'opérateur à la sphère oro-pharyngée du patient. L'oxygénation active préalable doit être évitée. Le tube endotrachéal doit être clampé lors de chaque manœuvre de connexion

et déconnexion. Le respirateur et son circuit doivent être réglés à l'avance, un fibroscope et un échocardiographe doivent être disponibles immédiatement en cas de nécessité (13). Les critères d'extubation sont les mêmes que pour les autres patients ventilés. L'essai de pièce en T sera remplacé par la mise en place d'une compensation de tube sur le respirateur ou une aide inspiratoire à 7 cmH<sub>2</sub>O sans Peep (14). Au CHU de Liège, les aérosols standards ont été remplacés par des nébuliseurs à micropompe pour l'administration éventuelle d'adrénaline et corticoïdes inhalés.

L'expérience clinique rapporte un niveau de sédation inhabituellement élevé chez les patients ventilés. Ceci peut être en partie expliqué par l'âge relativement bas des patients en USI, par les fortes impulsions respiratoires et par l'intensité de la réponse inflammatoire.

Une combinaison de plusieurs agents tels que le propofol, la kétamine, les dérivés morphiniques, la dexmédétomidine, le midazolam et, parfois, des curares est généralement requise, augmentant potentiellement les effets secondaires (allongement de l'intervalle QT, hypertriglycémie, hypotension, iléus, amyotrophie, polyneuropathie, diminution des défenses immunitaires, accidents thrombo-emboliques et délirium). En outre, l'utilisation prolongée d'opioïdes, souvent nécessaire, entraîne une hypomotilité intestinale avec, par conséquent, des interruptions de l'alimentation entérale et un risque de dénutrition sévère (15). Dans le cas où un curare doit être utilisé, étant donné la pénurie, il est préférable de réaliser des bolus plutôt qu'une administration continue qui devra être réservée aux cas réfractaires (16).

Au CHU de Liège, la sortie d'un patient en USI est précédée par la recherche du virus dans le naso-pharynx (technique RT-PCR pour «Real Time-Polymerase Chain Reaction»). Deux PCR doivent être négatives, à au moins 24 heures d'intervalle, pour adresser un patient dans un service «non-COVID». Les deux prélèvements sont nécessaires pour réduire le risque de faux négatif. Si l'on ne dispose pas de ces deux prélèvements, notamment en cas d'urgence pour accueillir un nouveau cas, le patient restera dans une salle «COVID» jusqu'au prochain contrôle.

## SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË (SDRA)

Le SDRA, associant dyspnée sévère, cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie, tachypnée, infiltrats condensants diffus à la radiographie

thoracique, et perte de compliance pulmonaire, est l'évolution la plus redoutable de l'infection à COVID-19.

La définition de Berlin, utilisée de nos jours, repose sur la sévérité de l'hypoxémie mesurée selon le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (PAFI). Trois catégories sont décrites : SDRA léger ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg), SDRA modéré ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg) ou SDRA sévère ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg) (17).

Le SDRA lié à la COVID-19 est une entité à part entière dont le trait distinctif est une non-uniformité déconcertante. On retrouve initialement une hypoxémie sévère, souvent associée à une compliance normale du système respiratoire (cette combinaison n'étant presque jamais observée dans les SDRA sévères classiques). Les patients gravement hypoxémiques peuvent se présenter selon des modes très différents : respiration normale (hypoxémie «silencieuse») ou remarquablement dyspnéique; assez sensible au monoxyde d'azote ou non; profondément hypocapnique/hypercapnique; sensible ou non à la position ventrale (18).

Deux phénotypes sont décrits (Figure 2) :

- Le «*phénotype L*» (Low elastance), initial dans l'évolution, est caractérisé par une compliance pulmonaire normale, soit  $> 40$  ml/cmH<sub>2</sub>O. L'hypoxémie est expliquée par la diminution du rapport ventilation/perfusion en lien, principalement, avec la perte de la vasoconstriction hypoxique (d'ailleurs, la pression artérielle pulmonaire peut être normale à ce stade).

Le verre dépoli est limité sur l'iconographie thoracique (hypothèse d'un œdème interstitiel sous-pleural modéré). La quantité de tissu non aéré étant faible, la possibilité de recrutement est limitée, notamment, par la position ventrale ou la majoration de la pression positive de fin d'expiration (PEEP). L'hypoxémie entraîne une augmentation de la ventilation minute, ce qui contribue, en partie, à l'hypocapnie présente en début d'évolution. Ces patients phénotypes «L» peuvent rester stables, s'améliorer ou se détériorer vers un phénotype «H».

- Le «*phénotype H*» (High elastance) est consécutif au phénotype «L» et est défini par une compliance pulmonaire anormale,  $< 40$  ml/cmH<sub>2</sub>O. Il semble lié, d'une part, à la progression de la pneumonie et, d'autre part, aux lésions inflammatoires auto-infligées aux patients (P-SILI : «Patient Self-Inflicted Lung Injury»). Ces auto-lésions sont générées par la combinaison d'une pression intrathoracique inspiratoire négative (stress de la ventilation, effort ventilatoire inapproprié par le patient) et l'augmentation de la perméabilité pulmonaire due à l'inflammation.

Par conséquent, le poids du poumon se majore ( $> 1,5$  kg). En outre, les dernières études mettent en évidence des phénomènes de thrombose généralisée, avec microangiopathie au niveau des capillaires alvéolaires (jusqu'à 9 fois plus répandus par rapport aux patients atteints de la grippe) associée à un phénomène d'angiogenèse, contribuant à une atteinte pulmonaire irréversible (19).

Selon ces deux modèles proposés, une adaptation différente des paramètres ventilatoires est suggérée. Face à un phénotype «L», il paraît indispensable de combattre l'hypoxémie en majorant la  $\text{FiO}_2$ . La mesure de la pression œsophagienne est préconisée par un manomètre (elle devient délétère à  $> 15$  cmH<sub>2</sub>O).

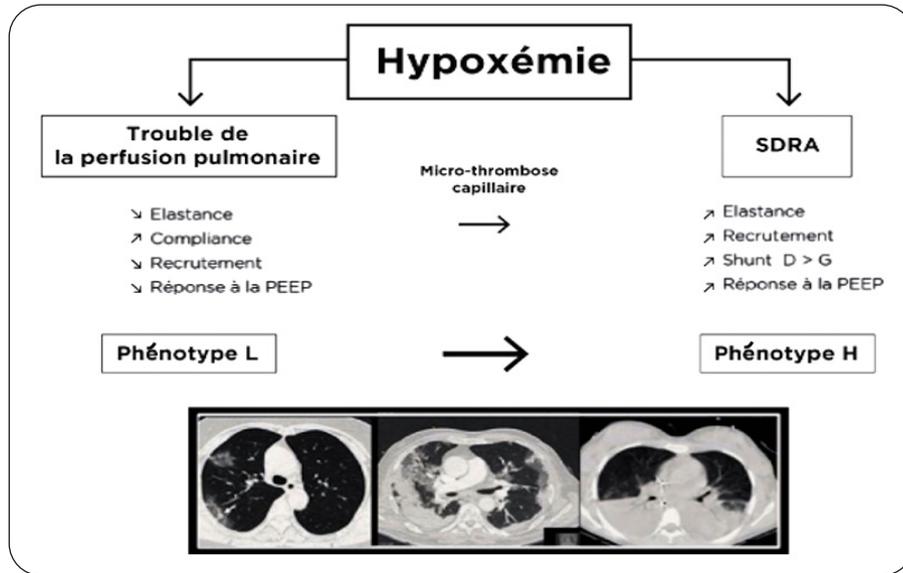
La majoration de la PEEP permet de diminuer les pressions pleurales, mais, dans un contexte de compliance normale, cette manoeuvre peut engendrer des effets négatifs sur le plan hémodynamique. Si les patients de phénotype «L» intubés deviennent hypercapniques, ils peuvent tolérer des volumes courants plus élevés que dans le SDRA standard (volumes courants majorés à 8-9 ml/kg). La PEEP peut être, quant à elle, réduite à 8-10 cmH<sub>2</sub>O. Le «*phénotype H*» sera ventilé tel un SDRA classique. L'algorithme de ventilation proposé est schématisé dans la Figure 3.

Dans les cas péjoratifs, la mise en place d'une circulation extracorporelle, avec oxygénateur à membranes de type veino-veineux (ECMO VV), peut être envisagée. Les indications reposent sur des critères semblables à ceux établis pour les autres types de SDRA standard : endéans les 7 jours d'une ventilation mécanique optimale, en l'absence de contre-indication et d'après certains paramètres sanguins;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60$  mmHg  $> 6$  heures,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$  mmHg  $> 3$  heures,  $\text{pH} < 7,20$  avec  $\text{PaCO}_2 \geq 80$  mmHg  $> 6$  heures (20, 21).

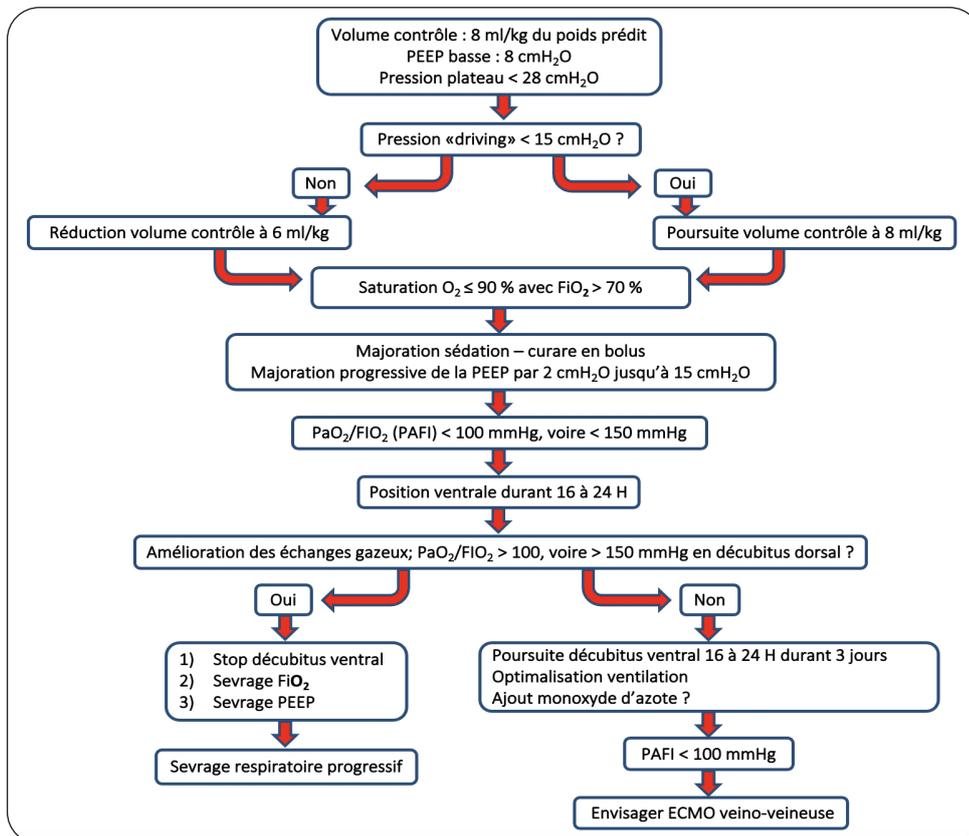
Les contre-indications de l'ECMO VV ont, quant à elles, été revues à la hausse par la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), et incluent : âge  $> 70$  ans, comorbidités sévères (BPCO sévère avec O<sub>2</sub> au domicile, cirrhose évoluée, insuffisance cardiaque sévère), immunodépression sévère, maladies greffées d'organes solides à discuter au cas par cas, arrêt cardiaque sauf devant témoin avec massage immédiat, durée de ventilation mécanique avant l'ECMO  $> 10$  jours, défaillance multi-organique (22).

Selon une récente méta-analyse, le pourcentage des patients bénéficiant d'une ECMO VV reste extrêmement faible (7 %), avec un taux de mortalité extrêmement élevé (94 %).

**Figure 2.** Deux phénotypes de la pneumopathie à COVID-19. Le phénotype «L», au stade initial, est marqué principalement par une compléance conservée, une diminution du rapport ventilation/perfusion, répondant peu aux manœuvres de recrutement et à l'élévation de la PEEP. L'iconographie thoracique met en évidence une atteinte parenchymateuse limitée et périphérique. Le phénotype «H» type SDRA classique, avec une faible compléance, des pressions pulmonaires élevées, répond aux manœuvres de recrutement et à l'élévation de la PEEP. L'iconographie thoracique rend compte d'une atteinte diffuse. Il semble que le phénomène de microthromboses soit, en partie, responsable du passage du phénotype «L» au «H» (adapté de la référence 18).



**Figure 3.** Algorithme de ventilation proposé chez un patient présentant un SARS-CoV-2 et nécessitant une intubation orotrachéale. Il est important d'estimer régulièrement les pressions intrathoraciques au moyen d'une manométrie intra-œsophagienne afin d'éviter les lésions inflammatoires auto-infligées aux patients (P-SILI).



*A contrario*, lors de l'épidémie au MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) en 2012, la mise en place de ce support a permis de réduire la mortalité intra-hospitalière et la durée du séjour en USI. Dans le contexte du SARS-CoV-2, l'hypothèse est que les patients bénéficiant de cette assistance sont plus gravement malades. Il est donc actuellement difficile de tirer des conclusions sur l'utilisation de ce dispositif (23).

Les données concernant les surinfections bactériennes chez les malades infectés par le SARS-COV-2 sont limitées. Lors de l'épidémie du MERS-CoV en 2012, 18 % de surinfections bactériennes ont été mises en évidence (principalement à *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Serratia marcescens*). Il est actuellement recommandé d'utiliser une antibiothérapie empirique chez les patients présentant une évolution respiratoire défavorable, mais celle-ci doit être réévaluée quotidiennement (24). Dans notre pratique locale, nous avons décidé de réaliser une PCR multiplex (permettant de détecter plusieurs virus et bactéries à la fois) lors de l'admission du patient en USI ou lors d'une déstabilisation hémodynamique ou respiratoire de celui-ci. Les limitations de cet outil sont le coût qui est à la charge du patient en Belgique, et son approvisionnement qui est encore limité.

## ATTEINTES MULTI-ORGANIQUES

### COMPLICATIONS CARDIAQUES (25)

L'arythmie cardiaque est rapportée chez 17 % des patients COVID-19 dont la majorité est hospitalisée en USI. Tout type d'arythmie a été objectivé : fibrillation auriculaire, bloc de conduction, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire. De récentes études mentionnent également une atteinte cardiaque aiguë, sous forme de myocardite ou de syndrome coronarien, allant de 7 à 17 %. Les syndromes coronariens aigus sont, principalement, de type 2, liés au déséquilibre entre apport et demande en O<sub>2</sub> du myocarde. Un dysfonctionnement microvasculaire est également rapporté contribuant à l'infarctus du myocarde à coronaire saine.

Il semblerait que l'ensemble des atteintes cardiaques soient favorisées par la tempête de cytokines (taux d'IL-6 nettement majorés chez les patients ayant une atteinte cardiaque), l'activation du système nerveux sympathique, associée possiblement à une infection directe des cardiomyocytes via les récepteurs ACE2 et par

les traitements mis en place (discuté ultérieurement). Avant juin 2020, du fait de l'usage fréquent de l'hydroxychloroquine, la surveillance cardiaque devait s'attacher à mesurer l'intervalle QT corrigé quotidiennement. Le risque d'arythmie est devenu moins important depuis que ce médicament n'est plus recommandé.

### COMPLICATIONS RÉNALES (26-27)

Sur un recensement concernant 5.449 patients hospitalisés, une insuffisance rénale aiguë (IRA) est relevée chez plus d'un tiers. Parmi ceux-ci, 14 % nécessitent une épuration extra-rénale.

Les facteurs de risque d'IRA comprennent l'âge avancé, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, la race noire, l'hypertension artérielle, la ventilation mécanique et un traitement vasopresseur. Le pronostic des patients ayant développé une IRA est assombri, avec 35 % de décès rapportés. L'étiologie de l'IRA associée à la COVID-19 n'est pas entièrement élucidée. L'hypothèse d'une nécrose tubulaire aiguë est à l'avant-plan, compte tenu de la relation de l'IRA avec l'insuffisance respiratoire aiguë et le collapsus cardiovasculaire concomitant. D'autres mécanismes sont évoqués comme une atteinte rénale directe par le virus, des phénomènes inflammatoires et prothrombotiques.

### COAGULOPATHIE (28-31)

L'incidence des complications thromboemboliques en USI liée à l'infection à la COVID-19 est estimée à 31 %. Les caractéristiques de cette coagulopathie en font une entité à part entière : augmentation des taux de D-dimères et de fibrinogène, mais des anomalies initialement minimales du temps de prothrombine et de la numération plaquettaire, et les thromboses sont également plus fréquentes. Il peut s'agir de thromboses artérielles (syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral, thrombose artérielle périphérique), veineuses (embolie pulmonaire, thrombophlébite veineuse des membres inférieurs), d'atteinte microcirculatoire, de thromboses de cathéters et, dans les cas extrêmes, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'embolie pulmonaire est la principale complication thrombo-embolique. Les patients présentant des niveaux de D-dimères et fibrinogène très élevés (D-dimères > à 3.000 ng/ml et fibrinogène > 8 g/l) présentent le plus grand risque.

La coagulopathie liée à la COVID-19 est probablement multifactorielle, liée à l'hypoxémie, l'immobilisation, les cathéters, mais, principalement, à l'orage inflammatoire (tels le syndrome

hémophagocytaire et autres formes de micro-angiopathies thrombotiques). En outre, un mécanisme spécifique au SARS-CoV-2 pourrait se faire via les récepteurs ACE2, exprimés en masse sur les cellules endothéliales. Un certain nombre de cas de lupus érythémateux disséminé et de syndrome d'anticorps antiphospholipides sont également rapportés et doivent être recherchés chez tous les patients.

Si la concentration sanguine de D-dimères est extrêmement élevée, une thrombose veineuse profonde est recherchée par l'échographie veineuse de compression au lit du malade, en utilisant les 3 points de compression au niveau des membres inférieurs. Cette technique semble très spécifique. Cet examen est également recommandé, ainsi qu'une échographie transthoracique, en cas de déstabilisation cardiorespiratoire, compte tenu du risque élevé d'embolie pulmonaire. Un angioscanner thoracique sera réalisé dans les cas douteux où une anticoagulation à titre thérapeutique ne peut être mise en place. Les paramètres de coagulation (D-dimères, fibrinogène, numération plaquettaire, temps de Quick, TCA) sont contrôlés au minimum toutes les 48 heures. En cas de suspicion de CIVD, on peut mesurer la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II, V et de l'antithrombine. L'anticoagulation à l'héparine semble être le traitement de choix.

Il sera donc important, chez tous les patients COVID-19, de stratifier le risque thrombo-embolique (Tableau II) en relevant les facteurs pro-coagulants surajoutés, l'IMC, la sévérité de la pneumopathie, la présence d'événement thrombotique et le degré d'inflammation et/ou d'hypercoagulabilité.

Si le risque thromboembolique est faible ou intermédiaire, une prévention standard est de mise (ex : enoxaparine 4.000 UI/24h). Si le risque est élevé, on peut majorer l'héparine de bas poids moléculaire, voire la doubler, si le patient présente un poids > 120 kg.

En cas de risque très élevé, l'héparinothérapie devra être curative (ex : enoxaparine 100 UI/kg/12h sous-cutanée ou héparine non fractionnée à la dose de 500 UI/kg/24h si insuffisance rénale). Chez tous les patients traités par une posologie d'héparine supérieure à la dose prophylactique standard, l'activité anti-Xa doit être surveillée (après la 3<sup>ème</sup> injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale).

#### AUTRES ATTEINTES ORGANIQUES (32, 33)

Il semble que l'infection au SARS-CoV-2 soit également responsable d'atteinte cérébrale

**Tableau II. Stratification du risque thromboembolique chez le patient COVID-19.**

Risque faible	Patient non hospitalisé avec IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> , sans FDR surajoutés
Risque intermédiaire	Patient hospitalisé avec IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> , avec ou sans FDR surajoutés et sans nécessité de VNI/ventilation artificielle
Risque élevé	Patient hospitalisé, IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> , avec/sans FDR surajoutés, sous VNI/ventilation artificielle
	Patient hospitalisé, IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> , sans FDR surajoutés
Risque très élevé	Patient hospitalisé, IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> , avec FDR surajoutés, sans nécessité de VNI/ventilation artificielle
	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> avec FDR surajoutés, sous VNI/ventilation artificielle
	ECMO
	Thromboses de cathéters
	Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
	Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (ex : fibrinogène > 8 g/l, D-dimères > 3.000 ng/ml).
Facteurs de risque (FDR) thromboemboliques surajoutés : cancer actifs (traitement au cours des 6 derniers mois), antécédents thromboemboliques récents (< 2 ans), âge > 70 ans, alitement prolongé, post-partum, contraception orale. VNI : ventilation non invasive	

sévère, principalement de type ischémique. Des cas d'hémorragie cérébrale, d'encéphalite, d'atteinte neurologique périphérique sont également décrits. Ces atteintes sont généralement observées chez des patients sévèrement malades, ou précédant les atteintes respiratoires. Les mécanismes incriminés sont, d'une part, l'hypoxémie et, d'autre part, l'orage cytokinique. Des troubles thyroïdiens sont également observés aux soins intensifs, sous forme d'une hypothyroïdie d'allure périphérique, par l'épuisement de la colloïde.

#### ARMES THÉRAPEUTIQUES

L'une des difficultés principales dans la prise en charge de ces patients lors de cette crise sanitaire est clairement l'absence d'une thérapie ciblée, effective, et disponible rapidement en quantité. Plusieurs traitements ont été utilisés, certains de façon compassionnelle.

#### CHLOROQUINE ET HYDROXYCHLOROQUINE (34-37)

Ces molécules semblent bloquer l'entrée du virus dans les cellules et présenter un effet immunomodulateur en atténuant la production

de cytokines. Lors du début de la pandémie, leur utilisation a été largement employée (à la dose de 400 mg à raison de 2x/j le premier jour suivie d'une administration de 200 mg, 2x/j durant 5 jours). Les effets secondaires rapportés, dans moins de 10 % des cas, incluent l'allongement de l'intervalle QT corrigé (entraînant des arythmies), l'hypoglycémie, les troubles digestifs, les effets neuropsychiatriques et la rétinopathie. Un électrocardiogramme 12 dérivations quotidien était donc préconisé avant l'instauration du traitement et durant sa poursuite. L'utilisation de ces traitements a été largement débattue et très médiatisée. Les résultats préliminaires d'un essai important aux États-Unis comprenant 479 patients, et dans des conditions de conception d'étude rigoureuse, suggèrent que l'hydroxychloroquine n'est ni bénéfique, ni nocive pour les patients atteints de la COVID-19. En outre, l'essai «RECOVERY» est venu conforter ces résultats. Cet essai a été créé en visant à tester toute une gamme de médicaments potentiels contre la COVID-19, y compris l'hydroxychloroquine. Il s'est déroulé à une vitesse sans précédent, recrutant 11.000 patients de 175 hôpitaux du Royaume-Uni. Un total de 1.542 patients a été randomisé pour recevoir de l'hydroxychloroquine et comparés à 3.132 patients randomisés aux soins habituels seuls. Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité et de durée d'hospitalisation.

### **LOPINAVIR/RITONAVIR (35, 37)**

Ces agents présentent une activité anti-virale et sont utilisés en combinaison pour le traitement du VIH. Les premiers résultats sur ces molécules contre la COVID-19 semblaient favorables, mais il s'agissait principalement d'études limitées, rétrospectives et non randomisées (30). L'essai RECOVERY n'a pas démontré de différence statistiquement significative en termes de mortalité, de séjour hospitalier, ou de recours à la ventilation. Cependant, l'étude des patients ventilés était limitée, compte tenu de la difficulté d'administrer ces traitements aux ventilateurs.

### **REMDÉSIVIR (38, 39)**

Le remdésivir est un anti-viral, utilisé notamment contre le virus Ebola, dont les dernières données semblent prometteuses. En effet, un traitement de 5 à 10 jours se révèle supérieur au placebo, chez les patients hospitalisés nécessitant une oxygénothérapie. Les données chez les patients ventilés ou sous ECMO VV sont, quant à elles, moins prometteuses, avec une durée du traitement discutée.

### **LES CORTICOSTÉROÏDES (35, 37, 40)**

Le but de l'utilisation d'une corticothérapie est de diminuer la réponse inflammatoire au niveau pulmonaire pouvant mener au SDRA. Ce traitement a été débattu compte tenu d'une diminution potentielle de la clairance virale et du risque d'infection secondaire. Les premiers essais concernant la dexaméthasone étaient favorables et ont été confirmés par l'étude «RECOVERY». Cette dernière a montré une réduction significative de la mortalité (de 30 %) chez les patients en insuffisance respiratoire (notamment à J28 des patients ventilés). Le schéma consiste à l'administration initiale de dexaméthasone 20 mg puis 10 mg/jour durant 5 jours. Actuellement, les recommandations suggèrent (avec un faible niveau d'évidence) l'utilisation des corticoïdes en cas de choc réfractaire ou de SDRA (16). Elles seront probablement rediscutées à la lumière de ces derniers résultats.

### **AGENTS ANTI-CYTOKINIQUES/ IMMUNOMODULATEURS (35)**

Les anticorps monoclonaux contrecarrant l'emballement du système inflammatoire sont un des aspects potentiels du traitement. L'interleukine-6 (IL-6) apparaît être la cible préférentielle compte tenu de son rôle dans ce dérèglement inflammatoire. Le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé bloquant l'action des récepteurs à l'IL-6, généralement utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, semble prometteur (avec l'administration d'une dose de 400 mg). Malgré les études limitées, son utilisation est à envisager chez des patient présentant une atteinte pulmonaire sévère et des taux d'IL-6 très élevés. Son administration est proscrite chez les patients présentant une infection active telle une tuberculose.

### **AUTRES TRAITEMENTS (35, 41)**

D'autres pistes sont en cours d'exploration avec l'utilisation de plasma convalescent dont un essai randomisé multicentrique belge coordonné par le CHU de Liège. Ce traitement nécessite de recueillir du sang de convalescents de la maladie et de vérifier le taux d'anticorps neutralisants, ce qui en complique encore l'utilisation actuellement. La mise au point - puis la production industrielle - d'immunoglobulines hyperimmunes est une autre voie prometteuse. On espère que les anticorps des patients guéris facilitent la clairance du virus. Dans le passé, ce type de traitement a montré des effets favorables sur l'évolution des patients souffrant de virus MERS, d'autres SARS et H1N1 Influenza A. En théorie, ce type de traitement devrait

être appliqué dans les 7 à 10 jours de l'infection lorsque la virémie est à son pic et que la réponse immunitaire primaire n'a pas encore eu lieu. Les interférons alpha et bêta sont également étudiés. Dans le passé, une certaine efficacité pour les virus «non-COV» et le MERS avait été démontrée. Des combinaisons à base d'interférons avec le lopinavir et/ou ritonavir ont d'ailleurs été employées avec, cependant, des effets discordants.

## CONCLUSION

La COVID-19 est une infection grave engendrée par un coronavirus à tropisme respiratoire qui se révèle très contagieuse. Elle s'impose comme un enjeu de santé publique. C'est une pathologie complexe, dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore élucidés. Pourquoi certains patients développent-ils un SDRA ? Pourquoi ce SDRA évolue-t-il vers un phénotype péjoratif ? Comment prévenir cette évolution défavorable ? Pourquoi certains patients développent-ils une ou plusieurs atteintes organiques ?

En l'absence de réponse à ces multiples questions, le traitement est essentiellement symptomatique, avec un suivi minutieux des patients. Certains essais randomisés de grande ampleur commencent à apporter des réponses et permettent d'envisager un avenir moins sombre pour les patients admis aux Soins intensifs.

## Remerciements

Nous remercions le Dr Dubois et son équipe du CHC-Hermalle-sous-Argenteau pour leur collaboration.

## BIBLIOGRAPHIE

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;**395**:497-506.
- Yang X, Yu Y, Xu J, 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;**8**:475-81.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020;**323**:1488-94.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella 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;**323**:1574-81.
- Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;**3**:e203976.
- Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic : preparing intensive care units - the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 2020;**46**:357-60.
- Ethical principles concerning proportionality of critical care during the 2020 COVID-19 pandemic in Belgium : advice by the Belgian Society of Intensive care medicine - update 20-03-2020.
- Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy - ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med* 2020;**382**:1873-5.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;**180**:1-11.
- Cheung JC, HO LT, Cheng JV, et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:e19.
- Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:e18.
- Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA* 2020;**323**:2338-40.
- Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia* 2020;**75**:785-99.
- D'Silva DF, McCulloch TJ, LIM JS, et al. Extubation of patients with COVID-19. *Br J Anaesth* 2020;**125**:e192-5.
- Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients : challenges and special considerations. *Anesth Analg* 2020;**131**:e40-e41.
- Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign : guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;**46**:854-87.
- Parzibut G, Canivet JL, Guiot J, et al. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Rev Med Liege* 2019;**74**:514-20.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;**46**:1099-102.
- Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**383**:120-8.
- Hong X, Xiong J, Feng Z, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *Int J Inf Dis* 2020;**94**:78-80.
- Extracorporeal Life Support Organization. ECMO in COVID-19. En ligne : <https://www.elso.org/COVID19.aspx>. Dernière consultation le 28 août 2020.
- Combes A, Cholley B, Lebreton G, et al. Proposition de plan d'action du groupe de réflexion sur l'usage de l'ECMO pour les patients COVID+. En ligne : <https://www.arcothova.com/wp-content/uploads/2020/03/RECO-ECMO-APHP-V2.pdf>. Dernière consultation le 28 août 2020.
- Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care* 2020;**58**:27-8.
- Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2020;ccc015.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;**116**:1666-87.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with Covid-10. *Kidney Int* 2020;**98**:209-18.

27. Puelle VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;**383**:590-2.
28. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with covid-19. *Thromb Res* 2020;**191**:145-7.
29. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2020;**87**:461-8.
30. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Traitement anticoagulation pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT. En ligne : <https://sfar.org/download/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/>. Dernière consultation le 28 août 2020.
31. Toshiaki I, Levy JH, Connors JM et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical care* 2020;**24**:360.
32. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review imran. *J Clin Neurosci* 2020;**77**:8-12.
33. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020;**43**:1027-31.
34. Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine/hydroxychloroquine be harmful in Coronaravirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis* 2020;**71**:888-9.
35. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020;**323**:1824-36.
36. Casey JD, Johnson NJ, Semler MW, et al. ORCHID Protocol Committee and the National Heart, Lung and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) network investigators - rationale and design of ORCHID : a randomized placebo-controlled trial of hydroxychloroquine for adults hospitalized with COVID-19. *Ann Am Thorac Soc* 2020;**17**:1144-53..
37. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436.
38. Beigel JH, Tomashek KM, Mehta AK. Remdesivir for the treatment of Covid-19- preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764.
39. Goldman JD, Lye DCB, HUI DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2015301.
40. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:267-76.
41. Duana K, Liuc B, Lid C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;**117**:9490-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr S. Marchetta, Service de Cardiologie, CHC Liège, Belgique.  
Email : [stellamarchetta@hotmail.com](mailto:stellamarchetta@hotmail.com)