

ACTUALITÉS COVID

Synthèse bibliographique au 4 avril 2020
Cellule bibliographique Urgences Aquitaine¹

Coordination : Pierre Catoire, Anaïs Girard

Relecture : Juliane Bosc, Hubert Grand, Karine Herscovici, Edouard Laville (CH Libourne), Pr. Michel Galinski, Simon Chouraqui, Emmanuel Degonde, Guillaume Gnyp, Noémie Mendiboure, Charlie Mouche, Aude Normand (CHU Bordeaux), Guillaume Valdenaire (ORUNA, Clinique Mutualiste de Pessac)

AVERTISSEMENT

La qualité des publications est limitée par la rapidité de progression de l'épidémie. Les populations étudiées sont hétérogènes, la relecture est accélérée et les informations évoluent rapidement. Les informations présentes dans cette revue sont à interpréter dans ce contexte. Enfin, cette revue de littérature est réalisée par des médecins urgentistes, non infectiologues ni épidémiologistes.

NOUVEAUTÉS DE L'ÉDITION N°2

- Les indications **en gras** correspondent aux éléments ajoutés depuis la **version précédente**.
- Devant le nombre de cas atypiques, synthèse des signes fréquents et rares sous forme d'un tableau
- Il existe des complications cardiocirculatoires spécifiques : myocardites, syndromes coronariens, tamponnades
- On note la présence d'une coagulopathie fréquemment associée : il est nécessaire de surveiller les marqueurs (fibrinogène, TP, D-dimères, plaquettes), et de rechercher une embolie pulmonaire au moindre doute
- Il existe désormais des recommandations relatives à l'anticoagulation des patients hospitalisés ou avec facteurs de risque de thrombose
- L'oxygénothérapie haut débit reste déconseillée sauf nécessité absolue aux urgences. Son utilisation et le protocole de titration peuvent s'appuyer sur le score ROX.
- Les essais DISCOVERY et SOLIDARITY sont en cours pour déterminer la place des antiviraux

¹ Rassemblement des équipes du CH de Libourne, du CHU Pellegrin et de la Société Aquitaine des Jeunes Urgentistes ([SAJU](#)), en association avec l'Observatoire Régional Urgences Nouvelle Aquitaine ([ORUNA](#)).

EPIDÉMIOLOGIE

Au 4 avril, on comptait en Aquitaine 2 236 cas, 749 patients hospitalisés dont 239 en réanimation ou soins intensifs, 111 décès depuis le 1er mars..

A l'échelle mondiale, on comptait 1 203 845 cas, 68 605 cas confirmés en France dont 7 560 décès de patients hospitalisés.

Les facteurs de risque de développement de l'infection comprennent l'âge, la présence de comorbidités cardiovasculaires, respiratoires ou neurovasculaires, le diabète type 2, l'insuffisance rénale, une néoplasie active [2].

L'âge est un facteur majeur de risque de décès : 0.32% de décès avant 60 ans, 6.4% après 60 ans [50]. Les autres facteurs de risque de mortalité chez les patients atteints comprennent : le sexe, la présence d'une dyspnée, d'une oppression thoracique, les troubles de conscience, la leucocytose, la lymphopénie < 20% [51],

l'élévation des enzymes hépatiques, de la troponine, du BNP, des D-dimères, le ratio plaquettes / lymphocytes [52], les comorbidités cardiaques, neurovasculaires, respiratoires, rénales [53, 54, 55, 56]. La létalité globale est estimée entre 1 et 4% [57].

Il existe une population difficile à quantifier de patients asymptomatiques, contagieux, plutôt jeunes [58].

DIAGNOSTIC

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les signes cliniques sont variés. Nous vous proposons une synthèse sous forme de tableaux, avec indication sur la fréquence des cas décrits (Tableau 1) :

Tableau 1. Signes cliniques du Covid-19

Appareil	Fréquent	Rare (cas ou séries de cas décrits)
Généraux	Fièvre (pouvant être absente à l'admission jusqu'à 60% des cas), asthénie, anorexie, myalgies	
Cardiocirculatoire	Douleur thoracique	Choc (évoquer une co-infection bactérienne), syncope [59]
Respiratoire	Dyspnée, toux, expectorations, hypoxémie, détresse respiratoire	Hémoptysie
Digestif	Diarrhées, constipation, douleur abdominale, vomissements (fréquents chez le jeune comme le sujet âgé) [X6].	
ORL	Rhinorrhée, éternuements anosmie et troubles du goût (33%) [109]	
Neurologie	Chez le sujet âgé : confusion, chutes, désorientation. Céphalées (6%)	Syndrome de Guillain-Barré [60], encéphalite [61]
Rhumatologie		Arthralgies [62].
Ophthalmologie	Larmoiement (peut-être contagieux), conjonctivite, chémosis [106, 107]	
Dermatologie		Rash érythémateux, urticaire, pseudo-varicelle [63]
Psychiatrie		Confusion, crise clastique [64, 65]

SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan biologique standardisé proposé par la SFMU comprend [7] : NFS, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, D-dimères, LDH, CPK, CRP, hémocultures si fièvre, PCR (à discuter avec la TDM thoracique).

On retrouve une leucopénie, lymphopénie (corrélée à la gravité) [2]. **Le ratio plaquettes / lymphocytes est également un marqueur pronostique [52].** On trouve une élévation des transaminases, une diminution du TP associée à la mortalité [1, X8], une élévation des LDH, CPK.

Une élévation importante de la CRP est associée à un mauvais pronostic, avec un cut-off de 41.4 mg/L [9]. Une élévation de la PCT évoque une co-infection bactérienne.

Une insuffisance rénale est présente dans 3 à 9% des cas, également corrélée à la gravité [10]. L'élévation de la ferritine est également associée à un mauvais pronostic.

La PCR est l'examen de référence mais peut être mise en défaut en fonction de la qualité du prélèvement, de la symptomatologie et chez le sujet âgé [66].

Les PCR dans différents échantillons sont positives dans le LBA, les crachats, sécrétions nasopharyngées, les selles et le sang [12]. Les PCR dans les urines sont négatives. La positivité de la PCR n'affirme pas la vitalité du virus et donc sa contagiosité.

Les prélèvements respiratoires et de selles (hors écouillons rectaux) doivent être transportés par coursier, sous triple-emballage [13]. Les prélèvements sanguins, urinaires, de séreuse peuvent être acheminés par filière standard.

SIGNES RADIOLOGIQUES

La Société Française de Radiologie ne recommande pas la réalisation de radiographies thoraciques. La TDM thoracique sans injection en cas d'indication d'imagerie

(diagnostic suspecté ou confirmé avec signes de gravité, à discuter en l'absence de signes de gravité en cas de suspicion chez un patient avec comorbidités ou si délais et disponibilité de la PCR deviennent limitants) [14]. Ses performances diagnostiques sont une sensibilité de 97%, spécificité de 25%, VPP 65%, VPN 83% [15]. **Les données tomодensitométriques semblent corrélées à la gravité et à l'évolution [67].**

A noter qu'une équipe chinoise a mis en place un triage avec repérage précoce des patients à risque de dégradation rapide, intégrant la sévérité des lésions à la radiographie thoracique (sans données statistiques) [16].

ECHOGRAPHIE

Les lésions échographiques pleurales retrouvent [68] :

- **épaississement et irrégularité de la ligne pleurale,**
- **lignes B focales, multifocales ou confluentes,**
- **consolidations pulmonaires**
- **Les épanchements sont rares**
- **La réapparition de lignes A semble indiquer une phase de récupération**

Il n'y a actuellement pas de donnée chiffrée concernant l'impact de l'utilisation de l'échographie. Néanmoins les retours d'expérience en Chine et Italie [1] montrent son intérêt pratique, ainsi que le soulignent plusieurs auteurs en montrant l'intérêt de l'échographie lors des épidémies de SARS-CoV et MERS-CoV [17]. La SPLF s'est également positionnée en faveur de l'utilisation de l'échographie [18]. Un podcast de l'ACEP [69] ainsi qu'une recommandation sur le nettoyage de l'échographe [70] sont disponibles.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les signes d'alerte concernant un diagnostic différentiel comprennent [19] :

- lésions unilatérales
- absence d'élévation de la LDH
- retentissement hémodynamique (pouvant correspondre à une surinfection bactérienne d'un Covid).

Ces lésions ne peuvent cependant pas exclure un Covid.

SIGNES DE GRAVITÉ

La majorité des aggravations surviennent une à deux semaines après le début des symptômes, avec certaines formes d'aggravations sévères en quelques heures, y compris chez les jeunes [20].

Le HCSP considère ainsi les patients à risque de forme grave [21] les sujets âgés (> 70 ans), aux antécédents cardiovasculaires, diabétiques, insuffisants rénaux dialysés, atteints de cancer sous traitement, immunodéprimé, cirrhotiques Child B ou plus, obèses morbides, ou toute comorbidité significative à risque de décompensation.

Une équipe de Jiangsu [16] a mis en place un protocole de reconnaissance précoce des patients à risque de détérioration rapide, incluant la présence de SpO₂ < 93% en air ambiant, FR > 30, FC > 120 ou signes de défaillance d'organe, la présence de lésions sévères à la radiographie thoracique (sans statistiques).

En France, les signes indiquant une évaluation hospitalière comprennent [71] hypotension, déshydratation, altération de la conscience, détresse respiratoire avec tachypnée et/ou saturation O₂ < 90%.

COMPLICATIONS

Coagulopathie

L'infection à SARS-CoV2 est associée à une coagulopathie entraînant thromboses veineuses et embolies pulmonaires [72].

Selon une étude rétrospective, l'anticoagulation efficace est associée à un meilleur pronostic chez les patients avec coagulopathie septique marquée, mais avec un moins bon pronostic en l'absence de coagulopathie (mesurée sur SIC score [73]. La présence de critères de CIVD (D-dimères, plaquettes, TP, fibrinogène) est associée avec la mortalité [74].

La SFAR et le Groupe D'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose ont ainsi proposé des guidelines pour l'utilisation d'anticoagulation en fonction des facteurs de risque et de la sévérité des patients [75, voir la section Prise en charge - prévention du risque thrombotique).

Myocardite, syndromes coronariens, troubles du rythme

10% des décès de patients Covid seraient liés à une mortalité cardiaque [76].

On note une élévation de la troponine dans 7% des cas [23], avec une augmentation de la mortalité [24], et des anomalies ECG dans 15% des cas [25]. **Des infarctus par déstabilisation de plaque sur inflammation ont été décrits [77].** Des myocardites fulminantes ont également été décrites [26], **ainsi que des tamponnades [78].**

Insuffisance rénale

On retrouve une insuffisance rénale aiguë dans 3 à 9% des cas (par néphropathie septique ou dommage viral cellulaire direct) [79]. Une albuminurie est présente J1 de l'admission chez un tiers des malades, et une protéinurie au cours du séjour dans deux tiers des cas [11].

Complications métaboliques

Une hypokaliémie est fréquente au cours du séjour, parfois sévère (possiblement majorée par l'alcalose respiratoire) [110]. Des cas de rhabdomyolyse sévère ont été décrits [27].

TERRAINS SPÉCIFIQUES ET SPÉCIALITÉS

COVID CHEZ L'ENFANT

L'infection est rarement sévère chez l'enfant : 5% des enfants atteints seraient oxygénorequérant, les formes nécessitant une admission en réanimation et les décès seraient exceptionnels [80]. Les signes peuvent être frustrés (plus de 70% des enfants auraient une fréquence respiratoire normale à l'admission [28]).

Une étude rétrospective sur huit enfants atteints de formes sévères à Wuhan montre une élévation de la CRP, PCT, LDH, fréquemment des anomalies hépatiques [29].

COVID ET GROSSESSE

Le Covid au cours de la grossesse semble augmenter le risque de prématurité. Il n'y a actuellement pas de cas décrit de transmission materno-foetale.

Le CNGOF a émis des recommandations concernant les femmes enceintes avec Covid suspecté ou confirmé [30] :

- pas d'hospitalisation systématique, indiqué si hypoxémie avec SpO₂ < 98% et FR > 22 ou insuffisance respiratoire aiguë avec comorbidités (telles que décrites par le HCSP, cf. ci-dessus)
- admission en réanimation si PaO₂ < 70 ou oxygénorequérance avec comorbidités
- la cure de corticoïdes n'est pas contre-indiquée mais est à discuter au cas par cas
- l'antibiothérapie par amoxicilline est à discuter en cas de suspicion de surinfection à pneumocoque
- la TDM thoracique mais pas contre-indiquée en cas de difficulté respiratoire

COVID ET SYSTÈME NERVEUX

Le traitement par AINS reste la référence chez le patient migraineux et est maintenu en première intention hors infection ou suspicion d'infection Covid [81].

Des cas de syndrome de Guillain-Barré [60] et d'encéphalite virale [61, 82] ont été décrits.

Enfin, le tropisme neurologique du SARS-CoV2 laisse supposer que l'apparition d'une détresse respiratoire nécessitant un recours à la ventilation mécanique au 7e à 14e jour puisse être d'origine neurologique et non ventilatoire, par atteinte des noyaux du tronc [83].

COVID ET MALADIES CHRONIQUES

Le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 semble être une porte d'entrée cellulaire du SARS-CoV2. Néanmoins, les recommandations actuelles ne préconisent pas de changer le traitement par IEC ou ARA2 chez les patients équilibrés [23]. On note une élévation des troponines chez 7% des patients et 22% des patients admis en réanimation, pouvant correspondre à un dommage myocardique bien que de nombreux cas de myocardites aient été rapportés.

Chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, les études suggèrent que l'immunosuppression réduit l'orage cytokinique, bien qu'elle favorise la contraction de la maladie [31].

Chez le patient atteint de cancer solide, une chimiothérapie orale voire une pause thérapeutique sont proposés. En cas de Covid confirmé et sauf exception, les traitements oncologiques devront être arrêtés [32]. **Le Fox Chase Cancer Center a proposé des recommandations d'arrêt ou de poursuite des traitements en fonction du type de cancer et du pronostic [84].**

Chez le patient cirrhotique, l'arrêt des bêtabloquants n'est pas recommandé [85].

Des cas de co-infection Covid et VIH ont été décrits, sans complication surajoutée notable [86].

COVID ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Les patients porteurs de comorbidités psychiatriques sont particulièrement à risque de décompensation (modification des habitudes de vie, difficultés d'accès aux soins) et de contraction et de sévérité du Covid (mauvaise observance des mesures barrière, difficultés d'accès) [64, 65]. Il est proposé la mise en place de secteurs Covid au sein des unités de soins psychiatriques [87].

PRISE EN CHARGE

PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE

La prise en charge ambulatoire proposée par la COREB [33] **et le Ministère de la Santé [71]** propose le transfert aux urgences via centre 15 en cas de signes de gravité : hypotension, déshydratation, altération de la conscience, détresse respiratoire avec tachypnée et/ou saturation O₂ < 90%. La présence de comorbidités pouvant contre-indiquer le maintien à domicile justifie également une évaluation hospitalière (âge > 70 ans, comorbidités respiratoires à risque de décompensation, insuffisance rénale chronique dialysée, insuffisance cardiaque NYHA 3 ou 4, cirrhose stade B ou plus, diabète, obésité BMI > 30, immunodépression). Le patient devra être réévalué à J7 du début des symptômes. Le Collège de Médecine Générale a mis en place un [site web](#) pour agréger les

informations et conseils sur la prise en charge ambulatoire. **L'arrêt de travail recommandé est de 15 jours. Un algorithme simplifié est proposé par le Ministère de la Santé [88].**

L'isolement peut être levé à J8 du début des symptômes (10 en cas d'immunodépression) et à 48 heures de la disparition d'une éventuelle dyspnée [34].

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

La dose maximale de paracétamol est de 3g par jour chez l'adulte [7].

OXYGÉNATION

L'objectif de SpO₂ est proposé à 92%-96% par la Surviving Sepsis Campaign (SSC) [35]. L'oxygénothérapie haut débit (OHD, Optiflow®) est déconseillée en l'absence de chambre à pression négative compte tenu du risque d'aérosolisation [36], bien qu'elle soit proposée par la SSC. **En cas d'utilisation de l'OHD, la SRLF propose une titration du débit et de la FiO₂ en fonction du score ROX (SaO₂/FiO₂ divisé par la fréquence respiratoire) [89], une étude (sur patients non Covid) ayant validé son intérêt dans l'anticipation du risque d'intubation [90].**

EXACERBATION D'ASTHME SUR COVID

L'utilisation des aérosols n'est pas contre-indiquée, mais une utilisation de chambre à inhalation doit être privilégiée si possible. La SPLF recommande en cas d'usage d'aérosols une utilisation avec lunettes, FFP2 et surblouse. La British Thoracic Society [37] considère que la nébulisation n'est pas une procédure à risque de dissémination virale, les gouttelettes provenant du dispositif et non du patient. La corticothérapie ne doit pas être retardée en cas de suspicion ou de confirmation de Covid [38]. Les traitements de fond doivent impérativement être poursuivis.

VENTILATION

La VNI est déconseillée, en l'absence de preuve d'efficacité et compte tenu du risque d'aérosolisation [36].

L'intubation doit être envisagée précocément en cas de détérioration rapide. On privilégiera une intubation avec vidéo-laryngoscope permettant de déporter l'opérateur

des voies aériennes du patient [36], malgré des données uniquement sur mannequin [91]. Le patient doit être curarisé et le ballonnet gonflé avant le début de ventilation.

La ventilation doit être protectrice [7] (Vt 6 mL/kg de poids idéal, PEP 5 cmH₂O, Pplat 30 cmH₂O).

Un filtre est positionné au niveau du patient après la pièce en Y, un autre en regard du circuit expiratoire [39].

CHOC

En cas de choc, une optimisation hémodynamique restrictive par cristalloïdes balancés et recours à la noradrénaline en cas d'échec est proposée [35]. Un retentissement hémodynamique doit faire évoquer une surinfection bactérienne et initier une bi-antibiothérapie adaptée.

ANTIVIRAUX

Les essais européen (DISCOVERY) [92] et mondial (SOLIDARITY) [93] sont deux essais randomisés adaptatifs visant à tester contre placebo :

- Remdesivir
- Lopinavir/ritonavir
- Lopinavir/ritonavir + Interféron B
- Hydroxychloroquine

Les premiers résultats seront disponibles d'ici 7 à 15 jours. Un autre essai américano-asiatique de même design, étudiant le remdesivir contre placebo, est sur le point de débiter [94].

Les recommandations actuelles présentées par la SRLF et SFMU comprennent :

- Le Remdesivir pour les patients en détresse respiratoire : 200 mg en dose de charge puis 100 mg une fois par jour. Une demande d'autorisation d'importation doit être soumise à l'ANSM [36] (en attente du remdesivir, l'association ritonavir-darunavir est envisageable si PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg [41])
- Ritonavir-lopinavir pour les patients positifs sans signe de gravité : 400/100 mg deux fois par jour PO pendant 5 à 7 jours. Elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque [36]. Une association avec l'interféron β est également proposée.
- Chloroquine si remdesivir et lopinavir-ritonavir indisponibles (recommandations discordantes

entre SFMU/SRLF et groupe de réflexion de la SRLF [41]). A noter une littérature très hétérogène sur l'hydroxychloroquine, avec un essai randomisé positif sur la durée des symptômes en Chine mais de mauvaise qualité (groupes contrôle et placebo peu comparables) [108].

Les taux résiduels de ritonavir-lopinavir, ritonavir-darunavir, chloroquine et hydroxychloroquine, remdesivir doivent être surveillés au cours du traitement [41].

ANTICORPS MONOCLONAUX

Plusieurs essais cliniques proposent l'utilisation d'immunoglobulines monoclonales, sans efficacité démontrée à ce jour, malgré des résultats encourageant dans des séries de cas [43].

PLASMA DE PATIENT CONVALESCENT

Une série de cas chinoise a montré des résultats encourageants avec l'utilisation de plasma de patient convalescent [104]. La FDA a approuvé son utilisation [105].

OSELTAMIVIR

La co-prescription d'oseltamivir doit être proposée aux patients graves devant la co-circulation de l'épidémie grippale [36].

ANTIBIOTHÉRAPIE

Une surinfection bactérienne doit être évoquée en cas de forme sévère, de retentissement hémodynamique en particuliers en cas de foyers de condensation alvéolaire [36]. Une antibiothérapie par azithromycine est proposée lorsque la dyspnée est au premier plan, par amoxicilline-acide clavulanique lorsque l'expectoration productive est au premier plan [7]. En cas de retentissement hémodynamique, une bithérapie adaptée au sepsis est indiquée.

CORTICOTHÉRAPIE

La corticothérapie peut être proposée d'après la SFAR / SFMU dans les 24h suivant l'admission d'un patient en SDRA modéré à sévère ou avec choc nécessitant des vasopresseurs [41] : hydrocortisone 50 mg toutes les 6 heures ou dexaméthasone 20 mg une fois par jour ou méthylprednisolone 1 mg/kg en bolus puis 1 mg/kg/j pendant 14 jours. **D'après l'OMS, elle n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques [95].**

IMMUNOSUPPRESSEURS

L'utilisation d'immunosuppresseurs est discutée, visant à réduire l'orage cytokinique mais diminuant les capacités de défense antivirale, avec des évaluations en cours [96].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'utilisation d'AINS est fortement déconseillée dans ce contexte endémique, démontré comme facteur d'aggravation de la maladie. Néanmoins, chez les patients non Covid, il reste recommandé d'utiliser les AINS dans les indications usuelles (migraine, colique néphrétique) lorsqu'ils sont nécessaires [81, 97].

Malgré l'hypothèse biologique d'une entrée dans la cellule via les récepteurs de l'angiotensine II, l'arrêt des IEC et ARA2 n'est pas recommandée par la SFHTA et l'EMA [98].

DÉCISIONS ÉTHIQUES

La Commission Éthique de la SRLF a émis des recommandations relatives à l'admission en réanimation [44] :

- l'âge ne peut être retenu comme seul critère d'admission ou exclusion : il faut tenir compte de l'autonomie antérieure, de l'espérance de vie en bonne santé.
- l'admission en réanimation d'un patient Covid-négatif ne peut être retardée pour maintenir des places pour les patients Covid.

- les pratiques standardisées s'appliquent concernant les délibérations éthiques, la collégialité, l'autonomie du patient ...
- une réanimation "d'attente" peut être envisagée afin de laisser le temps d'évaluer les antécédents, comorbidités et souhaits du patient, l'existence éventuelle de directives anticipées.
- Un débriefing avec un psychologue doit être proposé aux équipes soignantes

Le Comité Consultatif National d'Éthique recommande la mise en place de cellules de soutien éthique au sein de chaque établissement [99].

Il est rappelé que dans ce contexte, il est privilégié de promouvoir la réaction de directives anticipées pour les personnes à risque [100].

PRISE EN CHARGE DU CORPS D'UN PATIENT DÉCÉDÉ

Une mise en bière immédiate et l'interdiction des soins funéraires est demandée par le décret du 1er avril 2020. Enfin, il n'est pas nécessaire de réaliser une PCR-Covid à titre systématique chez les personnes décédées.

PRÉVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE

AHJ

Le GIHP et le GFHT préconisent une adaptation de la prévention du risque thrombotique chez les patients hospitalisés avec une anticoagulation adaptée. Malgré l'absence de données dûment validées scientifiquement, une aide à la décision est pour l'instant proposée avec 4 niveaux de risque thromboembolique :

- 1) **Risque faible** : non hospitalisé avec IMC < 30 sans facteur de risque
- 2) **Risque intermédiaire** : IMC < 30 avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHD ou de ventilation artificielle
- 3) **Risque élevé** : IMC < 30 avec ou sans FDR sous OHD ou ventilation artificielle ou IMC > 30 sans OHD ni ventilation artificielle : ENOXAPARINE 4000 UI

- 4) **Risque très élevé** : IMC > 30 avec FDR surajouté sous OHD ou ventilation artérielle, ECMO, thrombose de cathéter, thrombose de filtre d'épuration extrarénale, syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3000 ng/ml)

Contrôle NFS, TP, TCA, fibrinogène, D-dimères toutes les 48h.

En présence d'une insuffisance rénale (DFG 15 à 30 mL/min), on proposera ENOXAPARINE 2000 UI une fois par jour.

Il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux par héparinothérapie curative chez tous les patients hospitalisés. Le tableau 2 propose les posologies d'héparinothérapie adaptées à chaque risque défini.

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC < 30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux (par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr > 20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr > 50 ml/min)			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxyaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥ 30 kg/m ² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids > 120 kg HNF : 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥ 30 kg/m ² avec FDR*				Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxyaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER			HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr < 30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.	
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène > 8 g/L)				
Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères > 3 µg/ml)				
ECMO				
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

ORGANISATION DES SYSTEMES DE SANTE

MESURES DE PREVENTION

Une analyse bayésienne montre que le confinement reste la mesure collective la plus efficace. L'annulation des évènements collectifs, la fermeture des écoles, les mesures de distanciation sociale sont également performantes [101].

Le port d'un masque chirurgical est recommandé lors de tout contact à moins d'un mètre du patient ou de ses proches (à renouveler toutes les 4 heures [47], et FFP2 en cas d'évaluation initiale d'un patient en détresse respiratoire [36], à renouveler toutes les 8 heures.

RECHERCHE

Les essais cliniques non en lien avec le SARS-Cov2 sont actuellement interrompus dans la mesure du possible à la demande de l'ANSM [102].

A noter que les protocoles actuels semblent de mauvaise qualité (moins de 10% des essais chinois seraient conformes aux standards), et invitent à la prudence [103].

Pour nous rejoindre et recevoir l'actualité de la bibliographie en médecine d'urgence, adhérez à la Société Aquitaine des Jeunes Urgentistes !

Rendez vous sur
www.saju-aquitaine.org/adherer

BIBLIOGRAPHIE

1. Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. Emerg Med Pract 2020;22(5):1-28.

2. Lai C, Liu Y, Wang C, Wang Y, Hsueh S, Yen M et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2020
3. Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao Z et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. International Journal of Infectious Diseases. 2020;93:297-299
4. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. 2020
5. Direction Générale de la Santé. Information sur des formes cliniques atypiques de COVID-19. Paris, mars 2020.
6. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020
7. Société Française de Médecine d'Urgence. Prise en charge des patients Covid-19, ou suspects, en structures d'urgence : recommandations fiche mémo. Paris, 26 mars 2020.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine. 2020
9. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. 2020
10. Xiang J, Wen J, Yuan X, Xiong S, Zhou X, Liu C et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. 2020
11. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney International. 2020
12. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020
13. Société Française de Microbiologie. Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 4. Paris, mars 2020.
14. Société Française de Radiologie. Point sur Covid-19. Paris, mars 2020.
15. 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;:200642
16. Sun, Q., Qiu, H., Huang, M. et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann. Intensive Care* 10, 33 (2020)
 17. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti D et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020
 18. Société de Pneumologie de Langue Française. Echographie thoracique pendant l'épidémie COVID-19 : position du G-Echo. Paris, 24 mars 2020.
 19. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*. 2020
 20. 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
 21. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la prévention et à la prise en charge du COVID-19 chez les patients à risque de formes sévères. Paris, 14 mars 2020.
 22. Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, Wang Y et al. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *SSRN Electronic Journal*. 2020
 23. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;Mar 21:[Epub ahead of print].
 24. Zhang F, Yang D, Li J, Gao P, Chen T, Cheng Z et al. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: A single center retrospective cohort study. 2020
 25. Ma K, Liu Z, Cao C, Liu M, Liao J, Zou J et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors : An Adult Cohort Study. 2020
 26. 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
 27. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul
 28. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*. 2020
 29. Sun D, Li H, Lu X, Xiao H, Ren J, Zhang F et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World Journal of Pediatrics*. 2020
 30. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Etat des connaissances et proposition de prise en charge. Paris, mars 2020.
 31. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020;:1-9
 32. Grellety T, Ravaut A, Canivet A, Ganem G, Guimbaud R, Kaluzinski L et al. Infection à SARS-CoV-2/COVID 19 et cancers solides : synthèse des recommandations à l'attention des professionnels de santé. *Bulletin du Cancer*. 2020
 33. Mission COREB nationale. Repérer et prendre en charge un patient atteint d'infection respiratoire aigüe en contexte d'épidémie CoVID-19. Paris, 23 mars 2020.
 34. Ministère des Solidarités et de la Santé. COVID-19 : prise en charge en ambulatoire. Paris, 27 mars 2020.
 35. Alhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. 2020
 36. Société Française de Médecine d'Urgence. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2 (version 3). Paris, 15 mars 2020.
 37. Lyness D. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - summary. *Intensive Care Medicine*. 2020
 38. Société de Pneumologie de Langue Française. Propositions de prise en charge des patients dans le contexte de la pandémie COVID-19. Paris, mars 2020.
 39. Société Française d'ANesthésie Réanimation. Filtration sur le circuit des ventilateurs en

- contexte de ventilation pour Covid-19. Paris, 23 mars 2020.
40. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020
 41. Société de Réanimation de Langue Française. Proposition d'aide aux choix des traitements pharmacologiques. Paris, 18 mars 2020.
 42. Ministère des Solidarités et de la Santé. Décret no 2020-337 du 26 mars 2020 complétant le décret no 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire *Journal Officiel de la République Française*, 27 mars 2020.
 43. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020
 44. Commission d'Éthique de la Société de Réanimation de Langue Française. Critères d'admission et modalités de prise en charge en réanimation en contexte pandémique. Paris, 20 mars 2020.
 45. Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. Mesures à prendre pour la prise en charge du corps d'un patient décédé infecté par le CoVid-19 (SARS-CoV-2). 16 mars 2020.
 46. Haut Conseil de Santé Publique. Coronavirus SARS-CoV-2 : prise en charge du corps d'un patient cas probable ou confirmé COVID-19. Paris, 24 mars 2020.
 47. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Avis relatif aux conditions de prolongation du port ou de réutilisation des masques chirurgicaux et des appareils de protection respiratoire de type FFP2 pour les professionnels de santé. Paris, 14 mars 2020.
 48. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020
 49. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246-25
 50. Verity R, Okell L, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;.
 51. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1).
 52. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
 53. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;;m1091.
 54. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;.
 55. Henry B, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International Urology and Nephrology*. 2020;.
 56. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;;2000547.
 57. Rajgor D, Lee M, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek S. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;.
 58. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;.
 59. Tapé C, Byrd KM, Aung S, Lonks JR, Flanigan TP, Rybak NR. COVID-19 in a Patient Presenting with Syncope and a Normal Chest X-ray *RI Med J* (2013). 2020 Mar 26;103(3):50-51
 60. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*. 2020
 61. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system.

- Travel Medicine and Infectious Disease. 2020;:101642
62. Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *Rheumatology International*. 2020;.
 63. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;.
 64. Chevance A, Gourion D, Hoertel N, Llorca P, Thomas P, Bocher R et al. Assurer les soins aux patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. *L'Encéphale*. 2020;.
 65. Yao H, Chen J, Xu Y. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21.
 66. Yajun Yuan, Wang N, Ou X. Caution should be exercised for the detection of SARS-CoV-2, especially in the elderly. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
 67. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology*. 2020;.
 68. Peng Q, Wang X, Zhang L. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Medicine*. 2020;.
 69. American College of Emergency Physicians. Point of Care Ultrasound in COVID : Town Hall Recording. Available at <https://www.acep.org/how-we-serve/sections/emergency-ultrasound/>
 70. American College of Emergency Physicians. ACEP Guideline on COVID-19: Ultrasound Machine and Transducer Cleaning. Available at https://www.acep.org/globalassets/new-pdfs/guideline-on-covid-19--ultrasound-machine-and-transducer-cleaning-policy_033120.pdf
 71. Ministère des Solidarités et de la Santé. Fiche professionnels de santé prise en charge en ville par les médecins de ville des patients symptomatiques en phase épidémique de covid-19. Paris, 2020.
 72. Danzi G, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?. *European Heart Journal*. 2020;.
 73. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;.
 74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-847.
 75. Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire, Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase. Paris, 3 avril 2020.
 76. Société Française de Cardiologie. Coeur, virus SARS-CoV-2 et COVID-19 - Communiqué. Paris, 2020.
 77. Inciardi R, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;.
 78. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *European Heart Journal*. 2020;.
 79. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*. 2020;.
 80. Société Française de Pédiatrie. Coronavirus Covid-19. Disponible sur <https://www.sfpediatricie.com/actualites/coronavirus-covid-19>
 81. Szperka C, Ailani J, Barmherzig R, Klein B, Minen M, Halker Singh R et al. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;.
 82. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *European Journal of Neurology*. 2020;.
 83. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
 84. Kutikov A, Weinberg D, Edelman M, Horwitz E, Uzzo R, Fisher R. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020;.
 85. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients

- with decompensated cirrhosis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;.
86. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
 87. Xiang Y, Zhao Y, Liu Z, Li X, Zhao N, Cheung T et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1741-1744.
 88. Ministère des Solidarités et de la Santé. Covid-19 : procédure d'arrêt de travail simplifiée pour les personnes vulnérables considérées comme "à risque". Paris, 24 mars 2020.
 89. Société Française d'Anesthésie-Réanimation. Préconisations - oxygénothérapie à haut débit. Paris, 31 mars 2020.
 90. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(11):1368-1376.
 91. Hall D, Steel A, Heij R, Eley A, Young P. Videolaryngoscopy increases 'mouth-to-mouth' distance compared with direct laryngoscopy. *Anaesthesia*. 2020;.
 92. Clinical Trials. Trial of Treatments for Covid-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
 93. Clinical Trials. The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in SARS-Cov2. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321616>
 94. Clinical Trials. Adaptative COVID-19 Treatment Trial (ACTT). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
 95. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Mars 2020.
 96. Ritchie A, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword?. *The Lancet*. 2020;395(10230):1111.
 97. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ*. 2020;:m1185.
 98. European Medicines Agency. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during Covid-19 pandemic. Press release 27/03/2020.
 99. Comité Consultatif National d'Ethique. Enjeux éthiques face à une pandémie. Paris, 13 mars 2020.
 100. Curtis J, Kross E, Stapleton R. The Importance of Addressing Advance Care Planning and Decisions About Do-Not-Resuscitate Orders During Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;.
 101. Seth Flaxman, Swapnil Mishra, Axel Gandy et al. Estimating the number of infections and the impact of nonpharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London (2020),
 102. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Essais cliniques : procédures accélérées pour l'évaluation des traitements du COVID-19 et recommandations aux promoteurs sur les essais en cours - point d'information. Paris, 20 mars 2020.
 103. Leng Z, Yin D, Zhao Z, Yan M, Yang Y, He X et al. A survey of 434 clinical trials about coronavirus disease 2019 in China. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
 104. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;.
 105. Tanne J. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020;:m1256.
 106. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020;.
 107. Sommer A. Humans, Viruses, and the Eye—An Early Report From the COVID-19 Front Line. *JAMA Ophthalmology*. 2020;.
 108. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020;.
 109. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;.

110. Chen D, Li X, song q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients

with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020