



Coronavirus 2019

Loïc KASSEGNE

Service de pneumologie

Nouvel hôpital civil – Strasbourg

05/03/2020

Virus

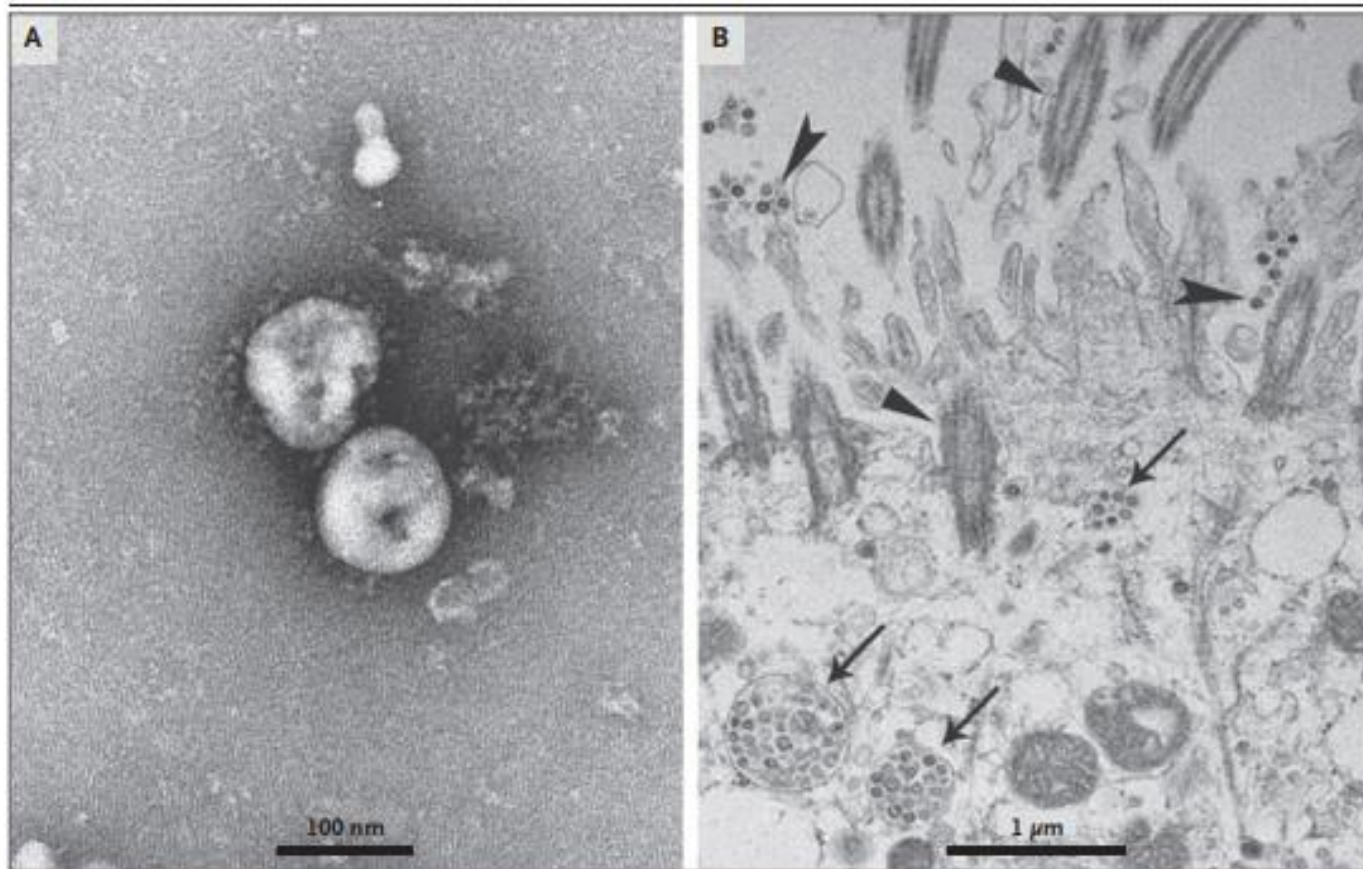


Figure 3. Visualization of 2019-nCoV with Transmission Electron Microscopy.

Negative-stained 2019-nCoV particles are shown in Panel A, and 2019-nCoV particles in the human airway epithelial cell ultrathin sections are shown in Panel B. Arrowheads indicate extracellular virus particles, arrows indicate inclusion bodies formed by virus components, and triangles indicate cilia.

Le coronavirus est un β coronavirus du groupe 2b.

Il est relié aux 2 autres coronavirus du 21^{ème} siècle, le SARS-CoV en 2002 (80%) et le MERS-CoV (50%).

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus.

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome coronavirus.

Les analyses génomiques ont montré 88% de similitude avec 2 SARS-like coronavirus présents chez la chauve-souris.



Le coronavirus en chiffres

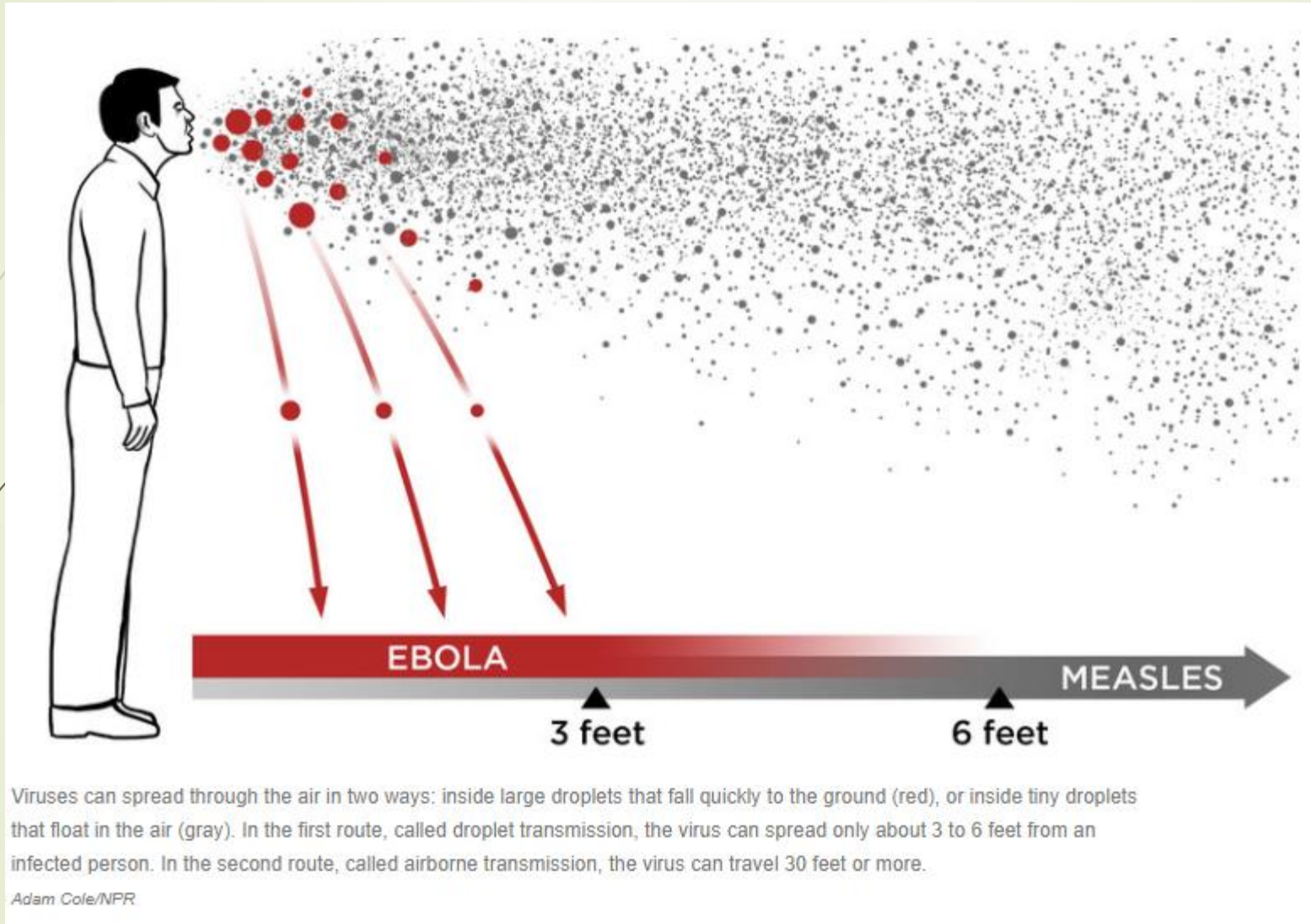
- 93076 cas diagnostiqués (04/03/2020)
- 3202 décès, dont 93,2% en Chine, soit une mortalité brute de 3,4%
- 212 cas diagnostiqués en France (04/03/2020) et 4 décès, soit 1,9% de mortalité brute

Transmission

- La transmission du coronavirus semble avoir lieu par l'intermédiaire de **gouttelettes**, dispersées dans l'environnement par la toux ou l'éternuement.
- Soit de manière interhumaine, soit par contact manuel avec des sécrétions déposées sur du matériel.
- Les gouttelettes sédimentent rapidement, et tombent. Ainsi, elles ne se dispersent pas, sauf en cas de chute sur du linge ou des vêtements.

Les principales caractéristiques de la transmission d'aérosol versus la transmission de gouttelettes.

Caractéristiques	Transmission par aérosol	Transmission par gouttelettes
Définition	Infection par inhalation d'un aérosol contaminé par un pathogène	Infection par exposition des conjonctives ou des muqueuses à des gouttelettes projetées lors de la toux ou d'un éternuement
Vecteur de la transmission	Aérosol	Gouttelettes
Taille moyenne de la particule (diamètre) du vecteur de la transmission	< 5 µm de diamètre Cependant, il n'y a aucun consensus sur le critère de taille exact d'un aérosol	> 10 µm de diamètre Cependant, il n'y a aucun consensus sur le critère de taille exact de gouttelettes
Devenir des particules dans l'air	Particules suffisamment petites pour rester en suspension dans l'air pendant plusieurs minutes voire plus	Les gouttelettes ne restent pas en suspension dans l'air et sédimentent rapidement
Distance à laquelle le micro-organisme peut être transporté	Partout dans une chambre ou un secteur, par les courants d'air	À courte distance
Site d'inoculation	Les voies respiratoires inférieures sont le site d'inoculation préférentiel	Conjonctives ou muqueuses de la face



Viruses can spread through the air in two ways: inside large droplets that fall quickly to the ground (red), or inside tiny droplets that float in the air (gray). In the first route, called droplet transmission, the virus can spread only about 3 to 6 feet from an infected person. In the second route, called airborne transmission, the virus can travel 30 feet or more.

Adam Cole/NPR

Comment s'en protéger

- ▶ Une information actualisée est disponible sur le site de la SPLF et par la liste de diffusion du groupe d'infectiologie de la SPLF
- ▶ Précautions complémentaires gouttelettes:
 - ▶ Soignants face à un patient présentant des signes d'infection respiratoire, COVID 19 ou pas, en l'absence d'acte invasif sur la sphère respiratoire. Dans le cas du COVID19, les précautions gouttelettes sont appliquées devant un cas possible ou confirmé, avec à la place un appareil de protection FFP2 seulement lors de soins et investigations invasifs
 - ▶ Les personnes présentant des signes d'infection respiratoire évoquant un COVID 19 et les patients confirmés COVID 19 ; masque bien adapté au visage dès l'admission dans l'établissement. En cas d'hospitalisation elles séjournent en chambre individuelle porte fermée.
 - ▶ Les autres indications classiques de précautions gouttelettes : patients atteints d'infections respiratoires telles qu'adénovirus, coqueluche, diphtérie, épiglottite à *Haemophilus influenzae*, grippe, oreillons, méningite à méningocoque, angines et scarlatine à streptocoque A, VRS, *Yersinia pestis*.
 - ▶ Les autres indications classiques de FFP2, à savoir la tuberculose, la rougeole, la varicelle zona et la lèpre.

Tableau clinique

Signs and symptoms				
Fever	136 (98.6)	36 (100)	100 (98.0)	>.99
Fatigue	96 (69.6)	29 (80.6)	67 (65.7)	.10
Dry cough	82 (59.4)	21 (58.3)	61 (59.8)	.88
Anorexia	55 (39.9)	24 (66.7)	31 (30.4)	<.001
Myalgia	48 (34.8)	12 (33.3)	36 (35.3)	.83
Dyspnea	43 (31.2)	23 (63.9)	20 (19.6)	<.001
Expectoration	37 (26.8)	8 (22.2)	29 (28.4)	.35
Pharyngalgia	24 (17.4)	12 (33.3)	12 (11.8)	.003
Diarrhea	14 (10.1)	6 (16.7)	8 (7.8)	.20
Nausea	14 (10.1)	4 (11.1)	10 (9.8)	>.99
Dizziness	13 (9.4)	8 (22.2)	5 (4.9)	.007
Headache	9 (6.5)	3 (8.3)	6 (5.9)	.70
Vomiting	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	.13
Abdominal pain	3 (2.2)	3 (8.3)	0 (0)	.02
Onset of symptom to, median (IQR), d				
Hospital admission	7.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.5-10.0)	6.0 (3.0-7.0)	.009
Dyspnea	5.0 (1.0-10.0)	6.5 (3.0-10.8)	2.5 (0.0-7.3)	.02
ARDS	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.3-11.3)	.97
Heart rate, median (IQR), bpm	88 (78-97)	89 (81-101)	86 (77-96)	.14
Respiratory rate, median (IQR)	20 (19-21)	20 (16-25)	20 (19-21)	.57
Mean arterial pressure, median (IQR), mm Hg	90 (84-97)	91 (78-96)	90 (85-98)	.33

La fièvre (99%), l'asthénie (70%) et la toux sèche (59%) sont les principaux symptômes.

Tableau clinique

Signs and symptoms

Fever	40 (98%)	13 (100%)	27 (96%)	0.68
Highest temperature, °C	0.037
<37.3	1 (2%)	0	1 (4%)	..
37.3-38.0	8 (20%)	3 (23%)	5 (18%)	..
38.1-39.0	18 (44%)	7 (54%)	11 (39%)	..
>39.0	14 (34%)	3 (23%)	11 (39%)	..
Cough	31 (76%)	11 (85%)	20 (71%)	0.35
Myalgia or fatigue	18 (44%)	7 (54%)	11 (39%)	0.38
Sputum production	11/39 (28%)	5 (38%)	6/26 (23%)	0.32
Headache	3/38 (8%)	0	3/25 (12%)	0.10
Haemoptysis	2/39 (5%)	1 (8%)	1/26 (4%)	0.46
Diarrhoea	1/38 (3%)	0	1/25 (4%)	0.66
Dyspnoea	22/40 (55%)	12 (92%)	10/27 (37%)	0.0010
Days from illness onset to dyspnoea	8.0 (5.0-13.0)	8.0 (6.0-17.0)	6.5 (2.0-10.0)	0.22
Days from first admission to transfer	5.0 (1.0-8.0)	8.0 (5.0-14.0)	1.0 (1.0-6.5)	0.002
Systolic pressure, mm Hg	125.0 (119.0-135.0)	145.0 (123.0-167.0)	122.0 (118.5-129.5)	0.018
Respiratory rate >24 breaths per min	12 (29%)	8 (62%)	4 (14%)	0.0023

L'hémoptysie est un symptôme inhabituel.

Dans cette étude, la fièvre, la toux et la dyspnée étaient les symptômes les plus fréquents.

La toux était productive chez 28% des cas (11/39).

La dyspnée survenait, en moyenne, à 8 jours du début des symptômes.

Huang C et al, Lancet, 2020

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients, According to Disease Severity and the Presence or Absence of the Primary Composite End Point.*

Characteristic	All Patients (N= 1099)	Disease Severity		Presence of Primary Composite End Point†	
		Nonsevere (N= 926)	Severe (N= 173)	Yes (N= 67)	No (N= 1032)
Symptoms — no. (%)					
Conjunctival congestion	9 (0.8)	5 (0.5)	4 (2.3)	0	9 (0.9)
Nasal congestion	53 (4.8)	47 (5.1)	6 (3.5)	2 (3.0)	51 (4.9)
Headache	150 (13.6)	124 (13.4)	26 (15.0)	8 (11.9)	142 (13.8)
Cough	745 (67.8)	623 (67.3)	122 (70.5)	46 (68.7)	699 (67.7)
Sore throat	153 (13.9)	130 (14.0)	23 (13.3)	6 (9.0)	147 (14.2)
Sputum production	370 (33.7)	309 (33.4)	61 (35.3)	20 (29.9)	350 (33.9)
Fatigue	419 (38.1)	350 (37.8)	69 (39.9)	22 (32.8)	397 (38.5)
Hemoptysis	10 (0.9)	6 (0.6)	4 (2.3)	2 (3.0)	8 (0.8)
Shortness of breath	205 (18.7)	140 (15.1)	65 (37.6)	36 (53.7)	169 (16.4)
Nausea or vomiting	55 (5.0)	43 (4.6)	12 (6.9)	3 (4.5)	52 (5.0)
Diarrhea	42 (3.8)	32 (3.5)	10 (5.8)	4 (6.0)	38 (3.7)
Myalgia or arthralgia	164 (14.9)	134 (14.5)	30 (17.3)	6 (9.0)	158 (15.3)
Chills	126 (11.5)	100 (10.8)	26 (15.0)	8 (11.9)	118 (11.4)

La toux était présente chez environ 70% des patients.

Pareil, l'hémoptysie est un symptôme très inhabituel.

La dyspnée est un des symptômes clés de l'atteinte respiratoire sévère.



Coronavirus et admission en ICU

- ▶ Guan W et al, NEJM, 2020 : 15,7% (173/1099 cas)
- ▶ Wang D et al, JAMA, 2020 : 26% (36/138 cas)
- ▶ Xu X et al, Eur J Nucl Med Mol Imag, 2020 : 1% (1/90 cas)
- ▶ Huang C et al, Lancet, 2020 : 31,7% (13/41 cas)
- ▶ Xu X-W et al, BMJ, 2020 : 1,6% (1/62 cas)

Quels patients évoluent défavorablement?

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Infected With 2019-nCoV

	No. (%)			P Value ^a
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	
Age, median (IQR), y	56 (42-68)	66 (57-78)	51 (37-62)	<.001
Sex				
Female	63 (45.7)	14 (38.9)	51 (37-62)	.34
Male	75 (54.3)	22 (61.1)	53 (52.0)	
Huanan Seafood Wholesale Market exposure	12 (8.7)	5 (13.9)	7 (6.9)	.30
Infected				
Hospitalized patients	17 (12.3)	9 (25.0)	8 (7.8)	.02
Medical staff	40 (29)	1 (2.8)	39 (38.2)	<.001
Comorbidities	64 (46.4)	26 (72.2)	38 (37.3)	<.001
Hypertension	43 (31.2)	21 (58.3)	22 (21.6)	<.001
Cardiovascular disease	20 (14.5)	9 (25.0)	11 (10.8)	.04
Diabetes	14 (10.1)	8 (22.2)	6 (5.9)	.009
Malignancy	10 (7.2)	4 (11.1)	6 (5.9)	.29
Cerebrovascular disease	7 (5.1)	6 (16.7)	1 (1.0)	.001
COPD	4 (2.9)	3 (8.3)	1 (1.0)	.054
Chronic kidney disease	4 (2.9)	2 (5.6)	2 (2.0)	.28
Chronic liver disease	4 (2.9)	0	4 (3.9)	.57
HIV infection	2 (1.4)	0	2 (2.0)	>.99

Les patients graves, nécessitant une prise en charge en soins intensifs, étaient **plus âgés** (66 ans versus 51 ans, $p < 0,001$), avaient **plus de comorbidités** (72,2% versus 37,3%, $p < 0,001$).

La **dyspnée** était le symptôme de gravité.

La présence de comorbidités n'est pas retrouvé dans l'étude de Huang C et al, Lancet, 2020, mais avec moins de patients.

L'âge était retrouvé dans la plus grosse étude rétrospective, celle de Guan W et al, NEJM, 2020.

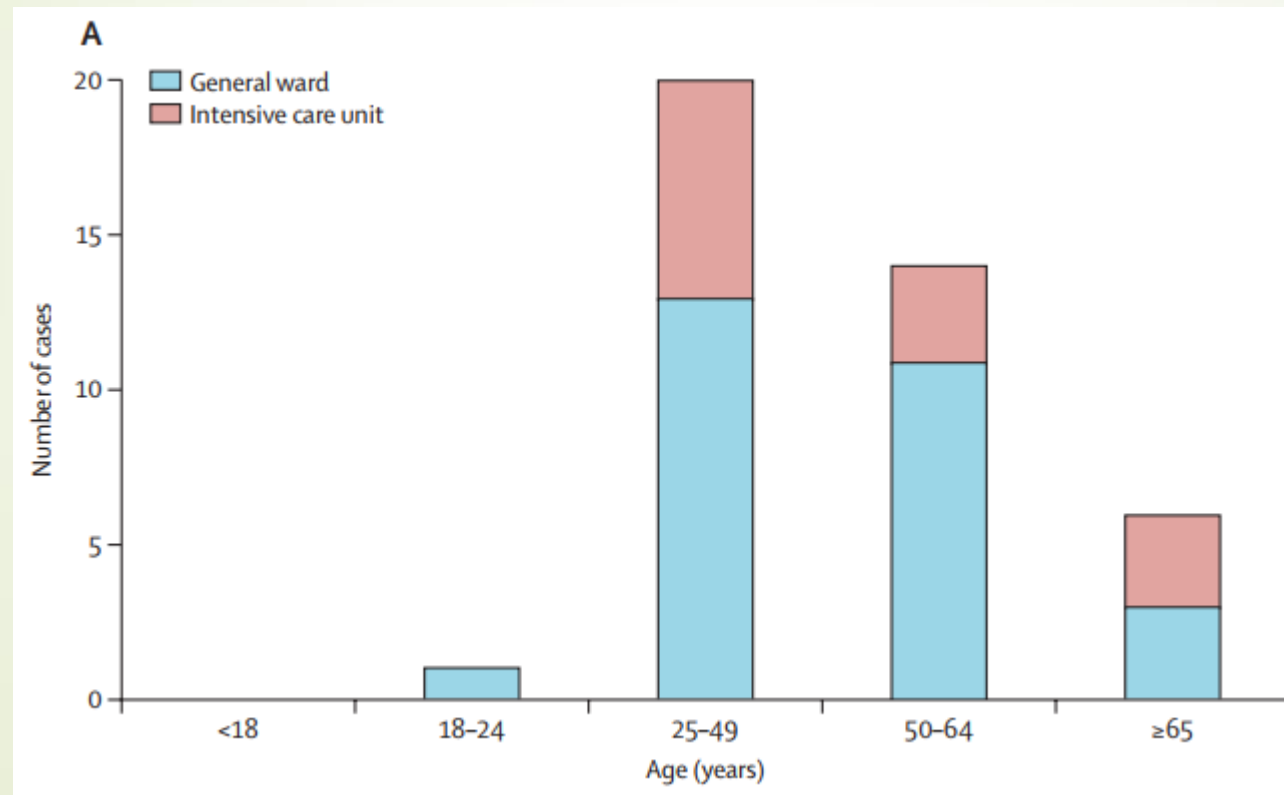
Quels patients évoluent défavorablement?

	All patients (n=41)	ICU care (n=13)	No ICU care (n=28)	p value
White blood cell count, $\times 10^9/L$	6.2 (4.1-10.5)	11.3 (5.8-12.1)	5.7 (3.1-7.6)	0.011
<4	10/40 (25%)	1/13 (8%)	9/27 (33%)	0.041
4-10	18/40 (45%)	5/13 (38%)	13/27 (48%)	..
>10	12/40 (30%)	7/13 (54%)	5/27 (19%)	..
Neutrophil count, $\times 10^9/L$	5.0 (3.3-8.9)	10.6 (5.0-11.8)	4.4 (2.0-6.1)	0.00069
Lymphocyte count, $\times 10^9/L$	0.8 (0.6-1.1)	0.4 (0.2-0.8)	1.0 (0.7-1.1)	0.0041
<1.0	26/41 (63%)	11/13 (85%)	15/28 (54%)	0.045
≥ 1.0	15/41 (37%)	2/13 (15%)	13/28 (46%)	..
Haemoglobin, g/L	126.0 (118.0-140.0)	122.0 (111.0-128.0)	130.5 (120.0-140.0)	0.20
Platelet count, $\times 10^9/L$	164.5 (131.5-263.0)	196.0 (165.0-263.0)	149.0 (131.0-263.0)	0.45
<100	2/40 (5%)	1/13 (8%)	1/27 (4%)	0.45
≥ 100	38/40 (95%)	12/13 (92%)	26/27 (96%)	..
Prothrombin time, s	11.1 (10.1-12.4)	12.2 (11.2-13.4)	10.7 (9.8-12.1)	0.012
Activated partial thromboplastin time, s	27.0 (24.2-34.1)	26.2 (22.5-33.9)	27.7 (24.8-34.1)	0.57
D-dimer, mg/L	0.5 (0.3-1.3)	2.4 (0.6-14.4)	0.5 (0.3-0.8)	0.0042
Albumin, g/L	31.4 (28.9-36.0)	27.9 (26.3-30.9)	34.7 (30.2-36.5)	0.0066
Alanine aminotransferase, U/L	32.0 (21.0-50.0)	49.0 (29.0-115.0)	27.0 (19.5-40.0)	0.038
Aspartate aminotransferase, U/L	34.0 (26.0-48.0)	44.0 (30.0-70.0)	34.0 (24.0-40.5)	0.10
≤ 40	26/41 (63%)	5/13 (38%)	21/28 (75%)	0.025
>40	15/41 (37%)	8/13 (62%)	7/28 (25%)	..

Les formes graves ont des marqueurs de CIVD, comme le montre des D-dimères élevés (2400 versus 500 $\mu g/L$, $p = 0,0042$), un TP plus bas.

On retrouve le même constat dans l'étude de Tang N et al, J Thromb Haemo, 2020.

Quels patients évoluent défavorablement?



Cet histogramme montre l'impact de l'âge sur le risque de gravité de l'infection par le coronavirus.

Table 4: Logistic analysis results of risk factors for disease progression (*n* = 78).

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
Age (≥ 60 years vs. < 60 years)	10.575	2.095–53.386	0.004	8.546	1.628–44.864	0.011
Sex (male vs. female)	1.914	0.512–7.156	0.335			
History of smoking (yes vs. no)	12.187	1.762–84.306	0.011	14.285	1.577–25.000	0.018
Hypertension (yes vs. no)	2.259	0.394–12.958	0.360			
Diabetes (yes vs. no)	4.741	0.695–32.350	0.112			
Maximum body temperature at admission ($\geq 37.3^\circ\text{C}$ vs. $< 37.3^\circ\text{C}$)	9.709	1.176–83.330	0.035	8.999	1.036–78.147	0.046
Cough (yes vs. no)	1.063	0.295–3.834	0.925			
Respiratory failure (yes vs. no)	8.021	2.022–31.821	0.003	8.772	1.942–40.000	0.016
Respiratory rate (> 20 breaths/min vs. ≤ 20 breaths/min)	3.952	0.473–33.333	0.204			
Blood oxygen saturation ($\leq 93\%$ vs. $> 93\%$)	2.259	0.394–12.958	0.360			
Heart rate (≥ 100 beats/min vs. < 100 beats/min)	1.536	0.315–7.519	0.596			

Dans cette article étudiant les facteurs de risque de progression chez 78 patients, l'âge supérieur à 60 ans, la notion de tabagisme, la fièvre et l'insuffisance respiratoire était retrouvés.

Imagerie

Table 2 Imaging findings of patients with SARS-CoV-2 at presentation

	Patients (<i>n</i> = 90)
Distribution	
Periphery distribution	46 (51%)
Bilateral involvement	53 (59%)
Multifocal involvement	62 (69%)
Unifocal involvement	7 (8%)

Patterns of the lesion

Ground glass opacification	65 (72%)
Consolidation	12 (13%)
Crazy paving pattern	11 (12%)
Cavitation	0 (0%)
Other signs in the lesion	
Interlobular septal thickening	33 (37%)
Linear opacities combined	55 (61%)
Air bronchogram sign	7 (8%)

Dans cette étude sur 90 patients étudiant les anomalies rencontrées au scanner thoracique, les opacités en verre dépoli, les consolidations et l'aspect en mosaïque sont les principales lésions.

Aucune excavation n'est notée.

Imagerie

Table 3. CT Imaging Findings in 51 Patients with 2019-nCoV pneumonia

Lesions	No. of patients (%)	No. of lesions (%) *
Pure GGO	39 (77%)	395 (30%)
GGO with reticular and/or interlobular septal thickening	38 (75%)	519 (39%)
GGO with consolidation	30 (59%)	238 (18%)
Consolidation	28 (55%)	172 (13%)
Air bronchogram	41 (80%)	279 (-)**
reticulation	11 (22%)	20 (-)
Pleural effusion	4 (8%)	5 (-)
Pericardial effusion	3 (6%)	3 (-)
Lymphadenopathy	3 (6%)	6 (-)

Dans cette étude sur 51 patients, le verre dépoli est retrouvé dans 3 cas sur 4.

55% des cas avaient des consolidations pulmonaires.

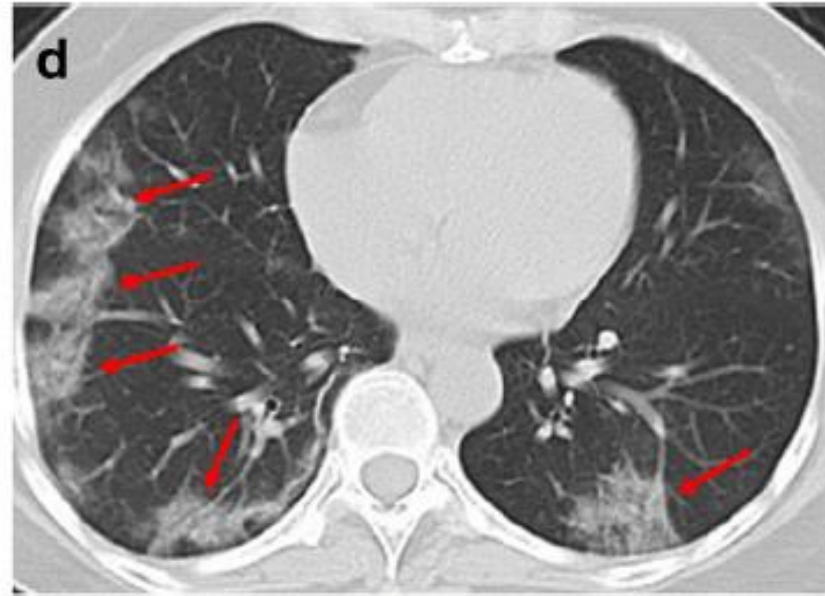
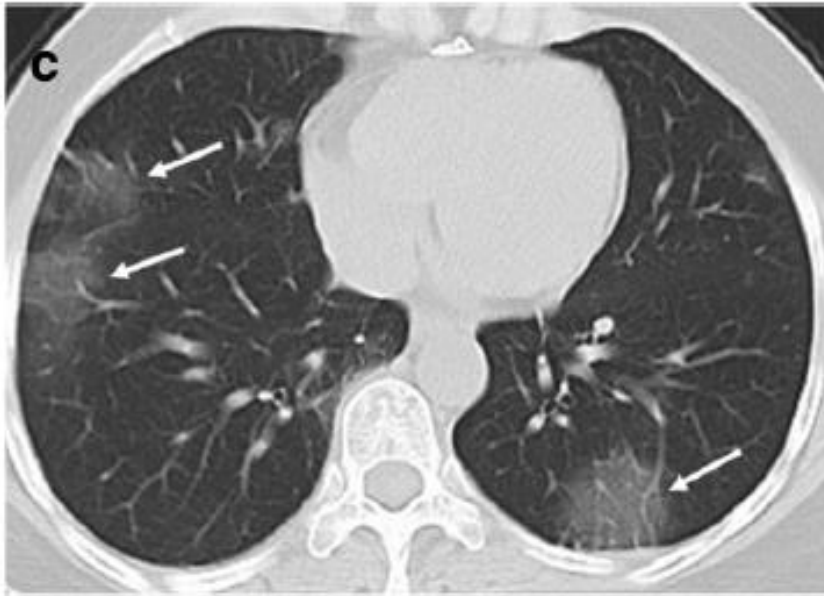
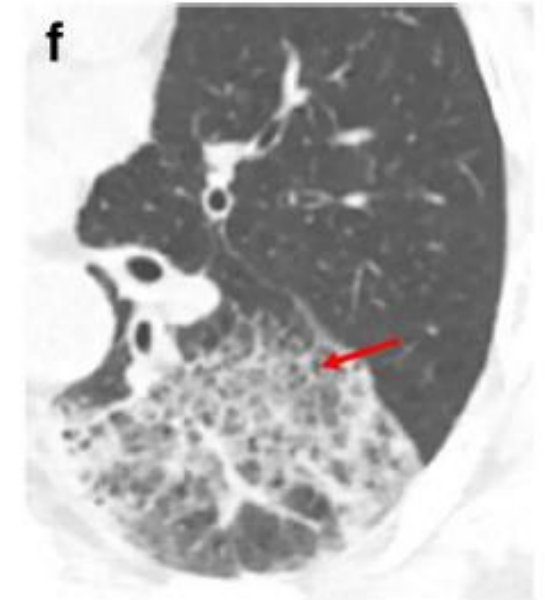


Fig. 2 A 49-year-old woman with history of recent travel to Wuhan, presented with fever and cough for 8 days. **a** Non-contrast enhanced chest CT demonstrated multiple ground glass opacification in the both lower

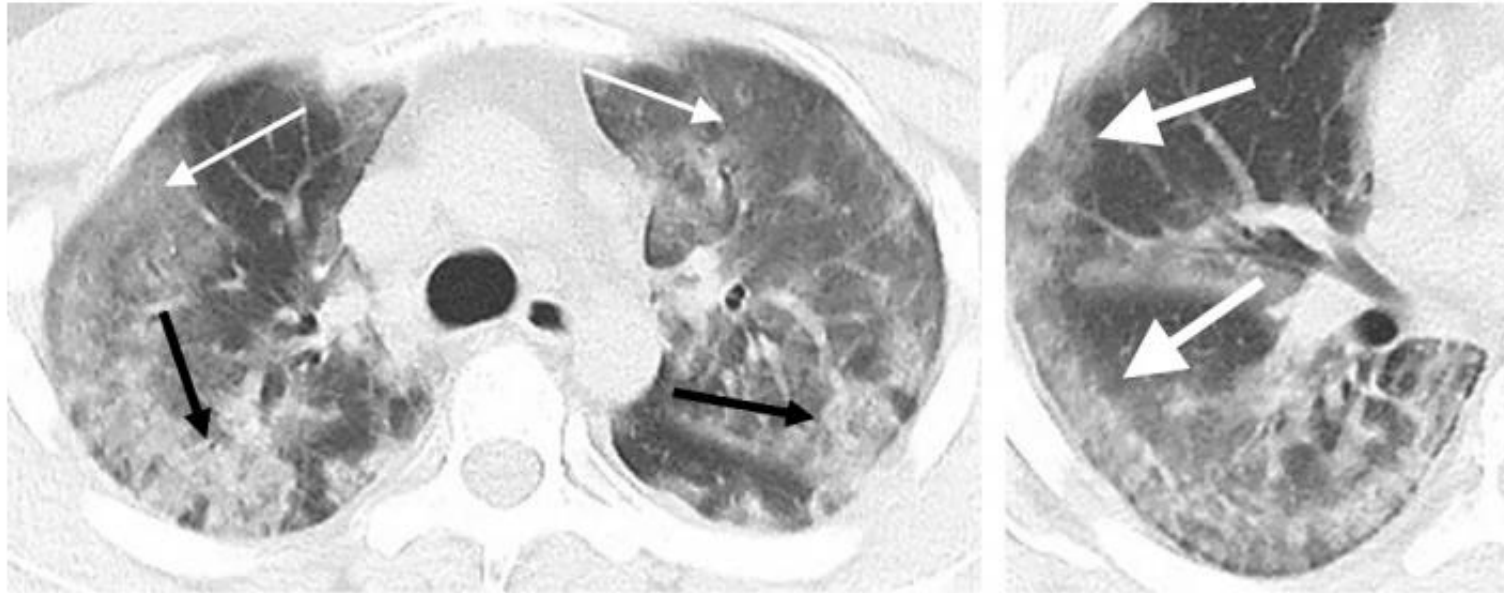
lobes (white arrows). **b** After 4 days, the follow-up CT scan showed enlarged lesions and increased density of the lesions compared with previous images, indicating disease progression (red arrows)

Les opacités en verre dépoli sont les lésions les plus fréquentes dans l'infection à coronavirus.

Fig. 3 A 62-year-old man with a history of exposure to a market in Guangzhou, presented with fever and cough for 11 days. **a, b** Non-contrast enhanced chest CT showed multiple ground glass opacification in the both lower lobes and thickening of the adjacent pleura. The interlobular septal thickening in regions of ground glass opacification, representing crazy paving pattern (red arrows)



L'aspect en crazy paving est un autre des aspects possibles de l'infection à coronavirus.



a. **Figure 1.** 29-year old male with unknown exposure history, presenting with fever and cough, ultimately requiring intensive care unit admission. **(a)** Axial thin-section non-contrast CT scan shows diffuse bilateral confluent and patchy ground-glass (solid arrows) and consolidative (dashed arrows) pulmonary opacities. **(b)** The disease in the right middle and lower lobes has a striking peripheral distribution (arrow).

Un autre exemple de scanner d'une infection à coronavirus.



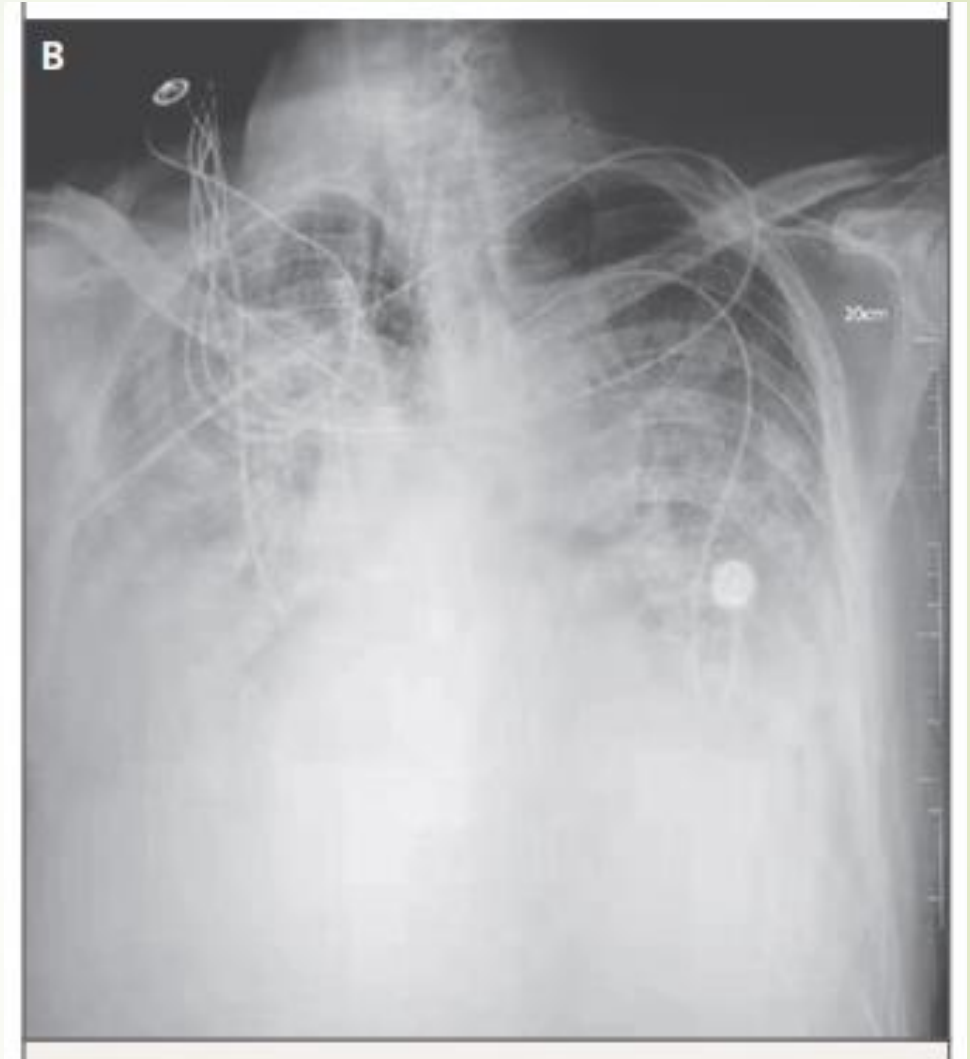
Durée d'incubation

La durée d'incubation varie selon les études.

- Xu X et al, BMJ, 2020 : 62 patients, 4 jours en moyenne (3-5 jours).
- Backer J et al, Eurosurv, 2020 : 88 patients, 6.4 jours (2,1-11,1 jours).
- Li Q et al, NEJM, 2020 : 425 patients, 5.2 jours



Cela peut aller jusqu'au SDRA.



Zhu N et al, NEJM, 2020

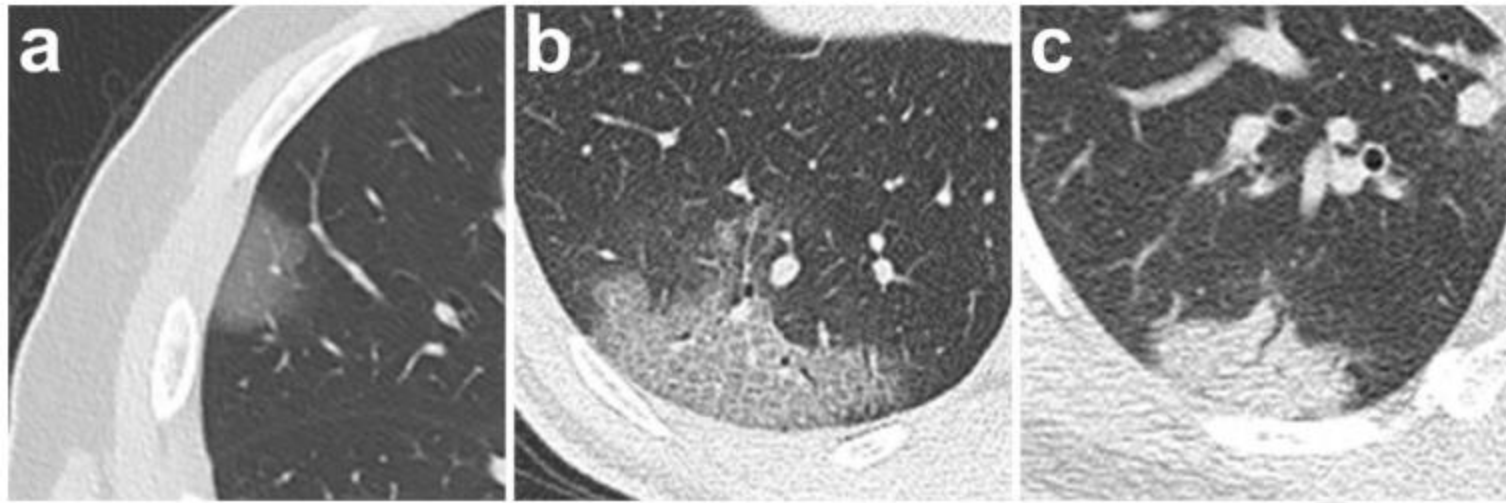


Figure 2. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia on transaxial images. (a) GGO; (b) crazy-paving pattern (GGO with superimposed inter- and intralobular septal thickening); (c) Consolidation. All images have the same window level of -600 and window width of 1600.

L'infection à coronavirus peut donner des lésions au scanner à type de consolidation pulmonaire.

Key Points

1. The positive rates of RT-PCR assay and chest CT imaging in our cohort were 59% (601/1014), and 88% (888/1014) for the diagnosis of suspected patients with COVID-19, respectively.
2. With RT-PCR as a reference, the sensitivity of chest CT imaging for COVID-19 was 97% (580/601). In patients with negative RT-PCR results but positive chest CT scans (n=308 patients), 48% (147/308) of patients were re-considered as highly likely cases, with 33% (103/308) as probable cases by a comprehensive evaluation.
3. With analysis of serial RT-PCR assays and CT scans, 60% to 93% of patients had initial positive chest CT consistent with COVID-19 before the initial positive RT-PCR results. 42% of patients showed improvement of follow-up chest CT scans before the RT-PCR results turning negative.

Dans cette étude étudiant la performance diagnostique du scanner thoracique dans le diagnostic de l'infection à coronavirus, la Se était de 97%. Par contre, la spécificité est de 25%.

Table 4. Proportion of ground glass opacity (GGO) and consolidation lesions for patients with 2019 nCOV, stratified by disease onset to CT interval and by age

Type of lung lesion	Interval from disease onset to CT \leq 4 days (29 patients)	Interval from disease onset to CT $>$ 4 days (22 patients)	p value	Age \leq 50 years (27 patients)	Age $>$ 50 years (24 patients)	p value
	GGO*	483 (79%)		281 (40%)	<.001	
Consolidation**	129 (21%)	431 (61%)	<.001	198 (23%)	212 (45%)	<.001
Total lesions	612	712		854	470	

Dans cette étude de 51 patients infectés par le coronavirus, La lésion en verre dépoli semble être une lésion précoce. Après 4 jours d'évolution, la consolidation semble être la lésion prédominante au scanner thoracique.

On retrouve le même constat dans l'étude de Pan F et al, Radiology, 2020.

Song F et al, Radiology, 2020



Et chez l'enfant ?


Jiehaeo C et al :

- ▶ 10 enfants infectés par le coronavirus, 3-131 mois d'âge
- ▶ Délai d'incubation : 6,5 jours (2-10 jours).
- ▶ Pas d'oxygénothérapie, pas de mortalité



Traitement

- ▶ Aucun traitement spécifique du coronavirus n'existe à l'heure actuelle
- ▶ La plupart des patients reçoivent des antiviraux (de l'oseltamivir, Tamiflu®) et des antibiotiques en perfusion
- ▶ Certains patients requiert une ECMO en raison d'une hypoxémie gravissime



Coronavirus et BPCO

Peu de patients BPCO parmi les cas

- Guan W et al, NEJM, 2020 : 1,1% (12/1099 cas)
- Wang D et al, JAMA, 2020 : 2,9% (4/138 cas)
- Xu X et al, Eur J Nucl Med Mol Imag, 2020 : 1% (1/90 cas)
- Huang C et al, Lancet, 2020 : 2% (1/41 cas)
- Xu X-W et al, BMJ, 2020 : 2% (1/41 cas)



Conclusion

- La pneumologie est l'un des services en 1^{ère} ligne devant l'épidémie
- Une maladie infectieuse virulente au stade épidémique
- Des mesures d'isolement peuvent permettre de limiter la transmission, mais ce n'est probablement pas suffisant
- La maladie est le plus souvent bénigne +++
- Les personnes âgées avec comorbidités sont les plus vulnérables