



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19

Marc Garnier<sup>1</sup>, Christophe Quesnel<sup>2</sup>, Jean-Michel Constantin<sup>3</sup>

Disponible sur internet le :  
5 janvier 2021

1. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, GRC 29, DMU DREAM, département d'anesthésie, réanimation et médecine périopératoire, 184, rue du faubourg St-Antoine, 75012 Paris, France
2. AP-HP, hôpital Tenon, Sorbonne Université, GRC 29, DMU DREAM, département d'anesthésie, réanimation et médecine périopératoire, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France
3. AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, GRC 29, DMU DREAM, département d'anesthésie, réanimation et médecine périopératoire, 75013 Paris, France

### Correspondance :

**Marc Garnier**, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, GRC 29, DMU DREAM, département d'anesthésie, réanimation et médecine périopératoire, 4, rue de la Chine, 75012 Paris, France.  
[marc.garnier@aphp.fr](mailto:marc.garnier@aphp.fr)

### ■ Points clés

Le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, est un nouveau bêta-coronavirus.

Il engendre une réaction inflammatoire intense pouvant aller jusqu'à l'« orage cytokinique », avec des atteintes pulmonaires épithéliales sévères et un tableau de coagulopathie intravasculaire pulmonaire.

Le tableau clinique est polymorphe, avec possible survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

La ventilation non invasive et l'oxygénothérapie à haut débit permettent de traiter efficacement plus de la moitié des patients graves sans recours à l'intubation et sans risque pour le personnel soignant.

Le seul traitement actuellement validé est la dexaméthasone à dose modérée (6 mg/j pendant 10 jours).

Le haut risque thrombotique justifie en fonction des cas une anticoagulation préventive voire curative.

### ■ Key points

#### Pulmonary injuries related to COVID-19

*SARS-CoV-2, a newly identified  $\beta$ -coronavirus, is the pathogen responsible for Covid-19 (CoronaVirus Disease).*

*Systemic immune over activation due to SARS-CoV-2 infection causes the cytokine storm, with severe epithelial lung damage and pulmonary intravascular coagulopathy.*

*Clinical symptoms are heterogeneous, ranging from mild upper respiratory symptoms to even acute respiratory distress syndrome (ARDS).*

*Non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy effectively treat more than half of severe patients without risk to caregivers.*

*Dexamethasone (6 mg/d for 10 days) is the only currently validated treatment.*

*The increased thrombotic risk justifies preventive or even curative anticoagulation depending on the case.*

## Introduction

Depuis la fin de l'année 2019, une série de cas de pneumonie virale due à un nouveau bêta-coronavirus est apparue en Chine dans la région de Wuhan [1,2], avant de se diffuser au monde entier, créant la plus grande pandémie infectieuse depuis la grippe espagnole de 1918. Ce coronavirus, nommé SARS-CoV-2 (pour *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*) est responsable d'un tableau clinique appelé COVID-19 par l'OMS (pour *COroNaVirus Disease 2019*), associant plusieurs atteintes d'organes mais avant tout une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures. L'objectif de cette revue est de rappeler les grandes lignes de la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire à SARS-CoV-2, de détailler les atteintes respiratoires liées au SARS-CoV-2 en discutant notamment des particularités du « SDRA COVID-19 », et enfin de faire le point sur les thérapeutiques générales et spécifiques validées pour la prise en charge des patients avec formes modérées et sévère de COVID-19.

## SARS-CoV-2 et physiopathologie de l'atteinte pulmonaire

Jusqu'à la caractérisation du SARS-CoV-2, la famille des coronavirus comptait 6 virus pathogènes chez l'Homme, dont 4 responsables d'infections ORL (229E, OC43, NL63, HKU1) et 2 responsables d'infections respiratoires sévères : le SARS-CoV-1 responsable d'une épidémie entre 2002 et 2004 essentiellement en Asie du Sud Est et en Amérique du Nord (SRAS), et le *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) responsable d'une épidémie dans la péninsule arabique depuis 2013.

Le virus responsable de la COVID-19 est un nouveau bêta-coronavirus à ARN simple brin apparu probablement en Chine en septembre 2019, comportant 4 protéines structurales : S (spike), E (enveloppe), M (membrane) incorporées dans la membrane virale ; et N (nucléocapside) à l'intérieur de la particule virale associée à l'ARN viral [3]. La protéine Spike est responsable de l'attachement du virus au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via son domaine S1, qui fusionne ensuite avec la cellule de l'hôte via son domaine S2. Le SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1.

Les cellules cibles du SARS-CoV2 sont les cellules humaines exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2, clivant l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 aux propriétés vasodilatatrices), principalement les cellules épithéliales du

rhinopharynx et du poumon, les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi les cellules épithéliales rénales, de la peau et du tube digestif [4,5]. D'autres récepteurs du SARS-CoV-2, comme CD147 et CD26, ont depuis été décrits notamment sur les cellules immunitaires [5]. L'infection de l'épithélium respiratoire par le SARS-CoV-2 entraîne une réaction immunitaire innée puis adaptative dont la finalité est d'aboutir à l'apoptose et à la déter-sion des cellules infectées, et à l'élimination des particules virales via la production d'anticorps et la phagocytose des complexes virus-anticorps par les macrophages. Cette réponse immunitaire fait donc intervenir principalement une réponse antivirale lymphocytaire T CD4 et cytotoxique T CD8, une production d'anticorps par les lymphocytes B et une déter-sion et une modulation de l'inflammation par les macrophages. Une dérégulation de cette réponse immune peut aboutir à un défaut d'élimination du virus, à une inflammation prolongée et excessive, génératrice de lésions tissulaires induite par l'hôte correspondant à un tableau clinique appelé « orage cytokinique » [6], complication rencontrée le plus fréquemment au cours des infections virales (grippe, CMV, Ebola, etc.). Ainsi, il a été montré que le SARS-CoV-2 était capable d'induire une réponse Th1 pathologique à l'origine d'une faible production d'interféron- $\gamma$  [7], nécessaire à une réponse antivirale optimale, et à une production excessive d'IL-6 et de GM-CSF, responsable en retour de l'infiltration de monocytes depuis le compartiment sanguin dans le compartiment alvéolaire et de leur activation selon un profil inflammatoire augmentant d'autant plus la production locale d'IL-6. De plus, il a été retrouvé chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19 des marqueurs d'épuisement fonctionnel des lymphocytes T, à l'origine d'un défaut de réponse cytotoxique envers les cellules infectées [8]. Enfin, le SARS-CoV-2 est également capable d'induire une réponse lymphocytaire Th17 augmentée [9], contribuant via la production d'IL-17 à un recrutement accru de monocytes et de polynucléaires neutrophiles dans l'alvéole, conduisant en retour à un excès d'inflammation pulmonaire. L'ensemble de ces mécanismes conduit à un afflux de cellules immunitaires au sein de l'alvéole et à un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, mais aussi TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , etc.) et de chimiokines (IL-8 pour les neutrophiles, MIP-1 $\alpha$  pour les monocytes et les lymphocytes, MCP-1 pour les monocytes, etc.) par les cellules épithéliales alvéolaires, les monocytes/macrophages, les lymphocytes T [6]. Les lésions tissulaires induites directement par le

SARS-CoV-2 ainsi que les lésions induites par la réaction inflammatoire de l'hôte, a fortiori en cas de réaction inadaptée et exagérée, sont à l'origine de lésions alvéolaires pouvant aller jusqu'au Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

### Formes cliniques de l'atteinte respiratoire liée au SARS-CoV-2

De nombreux symptômes de la COVID-19 ont été décrits à ce jour.

Parmi les plus fréquents, on relève : une fièvre (dans environ 50 % des formes non sévères et 85 % des formes sévères) ; une toux sèche (dans environ 30 % et 60 %) ; une fatigue (environ 40 %) ; des expectorations (environ 30 %) ; une dyspnée (dans 20 à 40 %) ; et des myalgies (environ 40–50 % et 20–30 %) [10–12]. Les céphalées semblent plus fréquentes chez les patients ayant une forme peu grave ne nécessitant pas d'oxygénothérapie (environ 55 % des cas contre 10 % chez les patients hospitalisés) [10,12]. L'anosmie et l'agueusie, bien que non spécifiques de la COVID-19, sont retrouvées dans 50 % et 40 % des cas environ [12,13]. Les troubles de l'odorat et du goût sans anosmie ou agueusie totale seraient encore plus fréquents – de l'ordre de 85 % des patients –, toucheraient plus les femmes que les hommes, et pourraient être le symptôme inaugural dans environ 15 % des cas [14]. Plus rarement, ont été rapportés : des douleurs thoraciques (dans environ 15 % des cas) ; des maux de gorge (15 %) ; des diarrhées (7,5 %) ; une congestion nasale ou une rhinorrhée (7 %) ; des nausées et/ou vomissements (5 %) ; des douleurs abdominales (5 %) ; et une hémoptysie (moins de 2 %) [10]. Parmi les signes cliniques, la présence d'une fatigue, d'expectorations, et d'une dyspnée sont associées à un moins bon pronostic ; tandis que la présence d'un encombrement nasal serait associée à un meilleur pronostic [10,15].

De multiples formes cliniques ont été décrites, d'incidences très variables, allant du tableau digestif aux manifestations neurologiques isolés, en passant par des rash cutanés [16,17]. Toutefois, l'atteinte respiratoire est la forme clinique prédominante, les autres organes étant moins fréquemment touchés. Parmi les patients atteints, environ 5 % nécessitent l'admission en unité de soins critiques, 2 à 3 % sont ventilés invasivement et 1,5 à 2,5 % décèdent de COVID-19 sévère [18,19]. Le symptôme respiratoire le plus fréquent est la toux sèche (environ 60 % des cas) ; les patients sont assez peu « expectorant » [1,18,20]. Les données scannographiques montrent une atteinte pulmonaire bilatérale dans environ 75 % des cas [21,22], à prédominance périphérique (plus de ¾ des cas). La lésion radiologique la plus fréquente est du « verre dépoli » (68 à 83 % des cas), suivie de lésions de « crazy-paving » (15 à 34 %). Des consolidations sont présentes dans 32 à 58 % des cas [21]. La présence d'un épanchement pleural est inhabituelle (5 % des cas).

Malgré ces lésions souvent étendues sur le scanner, certains patients présentent une discordance radio-clinique avec une

dyspnée modérée, et ce alors qu'existe parfois une hypoxémie profonde. Ce phénomène, appelé « hypoxémie silencieuse » ou encore « hypoxémie heureuse », a été décrit dans certains cas d'atélectasie ou de shunt droit-gauche intra-cardiaque ou intrapulmonaire, mais est somme toute assez inhabituel et peu rencontré en dehors de la COVID-19. La physiopathologie de ce phénomène est multifactorielle et fait appel entre autre à une discordance entre les mécanismes conduisant à l'hypoxémie au début de la maladie (dysrégulation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxémique, anomalie de la diffusion, micro-thrombi intravasculaires, etc.) et la mécanique respiratoire préservée sans augmentation de l'espace mort ou des résistances des voies aériennes ne stimulant pas les centres de la respiration [23]. Une autre hypothèse est celle de l'atteinte directe par le virus ou indirecte par l'inflammation de l'orage cytokinique des afférences du système nerveux autonome cheminant par les nerfs vagues et glossopharyngiens [24] ou de leur relais au niveau du noyau du tractus solitaire dans le bulbe [25], ne transmettant plus les signaux d'hypoxémie provenant des bulbes carotidiens ou la sensation de dyspnée provenant de l'arbre trachéo-bronchique et du parenchyme pulmonaire.

### Atteinte respiratoire sévère de la COVID-19 : SDRA ou non ?

#### Des atypies par rapport à la définition de Berlin

L'atteinte respiratoire sévère de la COVID-19 revêt un certain nombre de caractéristiques de la définition de Berlin du SDRA [26], tout en ayant certaines atypies [27,28].

Les patients ont en effet majoritairement des lésions radiologiques bilatérales, hypoxémiantes et sans cause cardiogénique, répondant en cela à la définition du SDRA. Toutefois, la durée moyenne entre le début des symptômes liés au SARS-CoV-2 et le diagnostic d'une forme respiratoire grave, quasi constamment rapporté entre 8 et 12 jours [29–31], est au-delà du délai de 7 jours entre lésion clinique ou début des symptômes respiratoires et diagnostic du SDRA prévu dans la définition de Berlin.

D'autre part, des rapports préliminaires au début de la pandémie ont fait état de patients ayant des hypoxémies profondes nécessitant une ventilation mécanique avec une mécanique ventilatoire, et notamment une compliance, relativement préservée, ce qui est plutôt inhabituel dans les SDRA d'autres origines. Ces données ont depuis été largement discutées, et il n'est à ce jour pas certain que le « SDRA COVID » soit très différent des SDRA d'autres origines sur ce point (cf. *infra* § « SDRA COVID : plusieurs phénotypes ? »).

Troisièmement, la présentation clinique et biologique des patients est souvent différente des SDRA d'autres causes, incluant une discordance entre profondeur de l'hypoxémie et la sensation de dyspnée (cf. *supra*) et des anomalies biologiques telles que la lymphopénie et l'élévation de la ferritine et des D-Dimères. Néanmoins, cette différence est très majoritairement

attribuable à la cause « homogène » du SDRA COVID (l'infection à SARS-CoV-2), alors que le SDRA « tout-venant » est un syndrome rassemblant de multiples causes aussi diverses que des causes pulmonaires directes (comme la pneumonie bactérienne) que des causes indirectes (comme la pancréatite aiguë). En ce sens, le SDRA COVID-19 est un SDRA de cause pulmonaire directe, dans lequel l'atteinte épithéliale semble majoritaire avec un certain degré de préservation endothéliale, expliquant pour partie (avec le tropisme du virus pour l'épithélium respiratoire) la relative absence de lésions d'organes à distance.

### Les données de séries autopsiques

Les séries autopsiques confirment que les lésions pulmonaires des formes sévères de COVID-19 correspondent bien à du SDRA. Dans une série bi-centrique italienne ayant inclus 38 patients, Carsana et al. [32] décrivent des poumons « lourds, congestionnés et œdémateux » avec des lésions hétérogènes (« patchy ») comme dans la description princeps d'Ashbaugh en 1967 [33]. Dans tous les cas, les patients présentaient des lésions caractéristiques de la phase exsudative et du début de la phase fibroproliférative du dommage alvéolaire diffus (DAD), lésion caractéristique du SDRA. Ainsi, ont été rapporté la présence d'une congestion capillaire (100 % des cas), d'un œdème alvéolaire (97 %), de membranes hyalines (87 %), d'une nécrose des pneumocytes I (100 %) et d'une hyperplasie des pneumocytes II (100 %). Par ailleurs, des lésions surajoutées de pneumonie interstitielle, de pneumonie organisée et de pneumonie organisée fibrineuse aiguë ont également été retrouvées chez certains patients [32]. Cet aspect caractéristique de SDRA a depuis été confirmé par de nombreuses autres séries et cas-reports, avec la présence de DAD notée dans 75 à 100 % des cas [34].

### Une signature biologique particulière

Ce SDRA COVID s'accompagne d'une signature biologique particulière avec : une élévation des cytokines inflammatoires circulantes (notamment d'IL-6, d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$ ) ; une lymphopénie périphérique corrélée à la gravité [35,36] ; une augmentation des marqueurs plasmatiques associés à l'inflammation comme la CRP, le fibrinogène, les LDH, mais aussi des marqueurs classiquement attribués au syndrome d'activation macrophagique (SAM) comme les LDH, les D-Dimères, et la ferritine. Si l'hyperinflammation observée au cours des tableaux sévères de COVID-19, et notamment l'élévation importante de l'IL-6, peut se rapprocher de celle observée au cours du SAM, il existe des différences entre le tableau « SAM-like » observé dans de nombreuses COVID-19 sévères et le SAM associé à d'autres viroses ou infections.

Au cours de la COVID-19 l'atteinte tissulaire et la réponse immunitaire est très majoritairement « poumon-centrée », ne provoquant pas d'organomégalie (hépatomegalie, splénomégalie) telle qu'habituellement vue dans le SAM [37]. De plus, les anomalies hépatiques et du métabolisme des lipides en rapport

avec la dysfonction des cellules de Kupffer sont rares au cours du SAM-like associé à la COVID-19.

La coagulation intravasculaire disséminée classiquement vue au cours du SAM en rapport avec la circulation de macrophages activés est plutôt une coagulopathie intravasculaire pulmonaire liée à une dysfonction endothéliale pulmonaire source de micro et macro-thromboses avec activation locale de la fibrinolyse (fibrinogène circulant non abaissé et D-Dimères augmentés) au cours de la COVID-19 [38].

Enfin, si l'hémophagocytose médullaire a été décrite dans les formes les plus sévères de COVID-19 [39], elle n'est d'une part pas spécifique ayant été décrite chez une grande variété de patients de réanimation [40], et d'autre part pas associée à l'ensemble des autres critères diagnostiques de SAM secondaire.

### SDRA COVID-19 : plusieurs phénotypes ?

Fort de l'expérience des premiers cas de COVID-19 sévères pris en charge en Italie, Gattinoni et al. ont proposé la définition de 2 phénotypes de SDRA COVID-19 : les phénotypes L et H [41,42]. Partant de la constatation que des patients ayant une atteinte respiratoire liée au SARS-CoV-2 étaient profondément hypoxémiques mais avaient une compliance du système respiratoire proche de la normale, cette équipe a émis l'hypothèse d'une évolution temporelle de la maladie passant : d'un phénotype L caractérisé par une compliance élevée, une atteinte alvéolaire modérée avec présence de verre dépoli à prédominance sous-pleurale au scanner thoracique et une faible recrutabilité alvéolaire (expliquée par la faible quantité de poumon non aéré) ; à un phénotype H caractérisé par une compliance basse, des condensations pulmonaires d'importance variable au scanner et une grande recrutabilité [42]. Une prise en charge « personnalisée » était préconisée par cette équipe : éviter les hautes pressions expiratoires positives (PEP), augmenter le volume courant jusqu'à 8–9 mL/kg en cas d'hypercapnie et ne pas privilégier la mise en décubitus ventral en cas de phénotype L ; et appliquer les préconisations pour le SDRA sévère (PEP plus élevées, decubitus ventral, Vt à 6 mL/kg maximum, etc.) pour les phénotypes H.

Cette proposition de définition de 2 phénotypes a depuis été nettement débattue, jusqu'à avoir été jugée probablement « prématurée » [43], basée sur peu de patients (16 patients dans la première lettre [41]) et la constatation de quelques patients à compliance normale qui en réalité ne seraient que peu fréquents, d'incidence équivalente à ce qui est observé au cours des SDRA d'autres causes. En effet, dans les séries de Zierh *et al.* ( $n = 66$  patients de soins critiques intubés) [44], Haudebourg *et al.* ( $n = 30$ ) [45], Grieco *et al.* ( $n = 30$ ) [46] et Hernandez-Romieu *et al.* ( $n = 175$ ) [47] la compliance thoracopulmonaire était respectivement de 35 IQR [30–43], 44 [35–51], et 34 [27–47] mL/cmH<sub>2</sub>O, similaires aux compliances observées dans les grandes séries de patients atteints de SDRA non-COVID,

viraux ou non [48,49]. Ces résultats ont été confirmés dans une grande étude observationnelle multicentrique espagnole portant sur 742 patients intubés-ventilés chez lesquels la compliance était 35 IQR [27-45] mL/cmH<sub>2</sub>O [50]. De plus, dans la série de Haudebourg et al. aucune corrélation entre la recrutabilité et le délai depuis l'apparition des symptômes n'était retrouvée, suggérant l'absence d'évolution temporelle de la recrutabilité. Dans une série de 38 patients intubés et curarisés pour un SDRA COVID-19 ayant bénéficié d'un scanner thoracique rapidement après l'admission, Bos et al. ont rapporté l'absence de corrélation entre extension des zones mal ou non aérées au scanner et compliance pulmonaire mesurée chez les patients [51]. Ainsi, seuls 2 patients présentaient les critères diagnostiques du phénotype L (compliance élevée + faible atteinte condensante) et 12 les critères du phénotype H (compliance basse + atteinte condensante étendue), tandis que 24 patients (63 %) présentaient une discordance entre valeur de compliance et étendue de l'atteinte scannographique. Enfin, Panwar et al. ont repris rétrospectivement les données de l'étude LUNG-SAFE afin de déterminer si ces phénotypes L et H étaient spécifiques du SDRA COVID. En ré-analysant 1137 patients, les auteurs concluent que 12 % des patients diagnostiqués avec un SDRA non-COVID ont une compliance préservée ( $\geq 50$  mL/cmH<sub>2</sub>O) correspondant au phénotype L, et 74 % des patients une compliance basse ( $< 40$  cmH<sub>2</sub>O) correspondant au phénotype H [49]. De plus, il n'existait aucune corrélation entre gravité de l'hypoxémie et valeur de compliance, alors que la compliance était significativement associée au risque de décès.

Ces données suggèrent que ces phénotypes L et H préexistaient à la COVID-19, et que s'intéresser à la compliance pourrait revêtir avant tout un intérêt pronostique.

On conclut donc que si ce classement en deux phénotypes a eu l'intérêt d'attirer l'attention sur la diversité de présentation des atteintes respiratoires sévères, il recoupe vraisemblablement de nombreuses atteintes à la fois : alvéolaires et interstitielles ; précoces et plus tardives ; générant de l'hypoxémie pour certaines par altération de la ventilation et pour d'autres par altération de la perfusion (liées aux fréquentes anomalies vasculaires et thrombotiques associées à la maladie).

A ce stade, aucune présentation clinique ou radiologique de SDRA COVID-19 ne justifie à elle seule de modifier les réglages ventilatoires recommandés au cours du SDRA.

## Prise en charge thérapeutique

### Prise en charge ventilatoire

#### **Ventilation non invasive**

Au début de la prise en charge épidémique, la crainte de l'aérosolisation et de la contamination du personnel soignant par le SARS-CoV-2 en utilisant des techniques de ventilation non-invasive, et les connaissances encore préliminaires sur les formes cliniques respiratoires et l'évolution des patients atteints

de COVID-19, ont conduit à privilégier l'intubation oro-trachéale avec ventilation mécanique. Quelques données datant d'avant la COVID-19 suggèrent que le risque de contamination bactérienne de l'environnement avec l'Oxygénothérapie à Haut Débit (OHD) n'était pas supérieur à celui avec de l'oxygène standard [52]. De même, des données issues d'études expérimentales utilisant des particules fines de fumées, et des données issues de l'efficacité du port d'un masque chirurgical par-dessus les canules nasale d'OHD chez les patients atteints de grippe grave, rapportent l'équivalence de l'OHD et de l'oxygénothérapie au masque en terme de risque d'aérosolisation [53]. Une étude pilote sur 2 patients atteints de COVID-19 rapportent les mêmes résultats [54]. Fort de l'intérêt des techniques de ventilation non-invasive, et notamment de l'OHD, dans la prise en charge des détresses respiratoires aiguës hypoxémiques [55,56], de nombreuses équipes ont utilisé l'OHD et/ou la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure* ou pression positive continue) chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19. Dans une étude cas-contrôle portant sur 97 patients, une équipe française rapporte la supériorité de la CPAP par apport à l'oxygénothérapie conventionnelle [57]. Concernant l'OHD, plusieurs séries rapportent des taux de succès (guérison sans recours à l'intubation) chez les patients en détresse respiratoire aiguë hypoxémique entre 59 % et 68 % [58-60]. Les techniques de ventilation non-invasive semblent donc possibles, sûres en terme de risque de contagion pour le personnel, et permettant d'éviter le recours à l'intubation chez une proportion significative de malades. Des études randomisées validant ces pratiques à grande échelle sont en cours [61].

En attendant ces résultats, il convient de rappeler que les patients présentant un échec de ventilation non invasive ont une dégradation clinique extrêmement rapide imposant une surveillance étroite dans une unité de soins critiques [62]. À ce titre, la surveillance de la fréquence respiratoire semble être un paramètre simple et fiable de surveillance de l'OHD permettant d'identifier précocement les patients à risque élevé d'intubation [63].

#### **Ventilation invasive**

A ce jour, aucune stratégie ventilatoire spécifique aux patients COVID-19 ventilés invasivement ne peut être recommandée avec un niveau de preuve suffisant.

Nous avons précédemment discuté de la possible existence de patients avec des phénotypes L et H, qui semblent non spécifiques à la COVID-19 bien que peut être un peu plus incident que dans les SDRA d'autres origines. Chez les patients à compliance conservée, l'hypoxémie est probablement due à la conjonction de troubles vasculaires (micro ou macrothrombi, perte de la régulation vasomotrice pulmonaire avec shunt, etc.) prédominant sur les anomalies alvéolaires. En ce sens, la ventilation mécanique protectrice sera d'autant plus facile à appliquer en

respectant les objectifs de pression de plateau et de pression motrice.

Chez les patients chez qui les lésions alvéolaires deviennent significatives, les principes de la ventilation protectrice et des thérapeutiques adjuvantes en fonction des degrés de sévérité du SDRA s'appliquent probablement. La sédation par agents intraveineux des patients SDRA COVID-19 est parfois difficile. De plus, le risque de barotrauma semble augmenté chez les patients avec SDRA-COVID par rapport aux SDRA d'autres origines [64]. Il convient donc de surveiller étroitement les pressions et la survenue d'asynchronies patient-ventilateur pour optimiser la ventilation des patients.

Une stratégie visant à éviter la sur-sédation et le recours précoce aux curares pour adapter le patient au ventilateur (et non l'inverse) doit être mise en œuvre pour éviter d'allonger la durée de ventilation mécanique et diminuer l'incidence de complications de la réanimation, dont les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [65]. Ceci peut passer par l'optimisation des paramètres de la ventilation assistée contrôlée (VAC) en volume (augmentation du débit inspiratoire et du temps inspiratoire), le passage en ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VSAI), puis en cas d'échec un essai de ventilation en APRV (airway pressure release ventilation *ou ventilation* avec relâchement de la pression des voies aériennes).

En définitive, on aura recours à la curarisation en cas de SDRA sévère et/ou si le patient présente toujours des pressions ou des volumes élevés ou des asynchronies fréquentes malgré l'optimisation des réglages pré-cités.

Il a été proposé que la morphologie de l'atteinte de SDRA-COVID pourrait aussi guider la stratégie ventilatoire [66] : PEP modérée pour moduler le shunt chez les patients avec verre dépoli et peu d'atteintes condensantes et compliance normale ; PEP plus élevée et décubitus ventral précoce chez les patients avec atelectasies postérieure et opacités péri-bronchiques ; et schéma de ventilation protectrice « classique » adapté au  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  chez les patients avec morphotype de SDRA patchy. Il convient de rappeler que si la morphologie de l'atteinte permet de prédire la recrutabilité au cours du SDRA [67], à ce jour guider la stratégie ventilatoire sur un phénotype radiologique n'améliore pas le pronostic des patients atteints de SDRA [68]. De nouvelles études sont clairement nécessaires pour déterminer le bénéfice réel de stratégies ventilatoires invasives spécifiques aux patients atteints de SDRA COVID-19.

### **Oxygénation par membrane extracorporelle**

Enfin, dans les cas de SDRA COVID-19 les plus sévères, lorsque la ventilation protectrice ne peut plus être assurée, le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle ou ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) doit être envisagé. Une série rétrospective française portant sur 83 patients SDRA COVID-19 en échec de ventilation protectrice (pression motrice

médiane 18 IQR [16–21]  $\text{cmH}_2\text{O}$ , pression de plateau 32 [30–32]  $\text{cmH}_2\text{O}$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  60 [54–68] mmHg malgré 94 % de mise en décubitus ventral) rapporte une survie avec sortie de la réanimation à j60 de 45 % et une mortalité à 31 % (les autres patients étant encore en réanimation, sans [18 %] ou avec [6 %] une ECMO au terme du suivi) [69]. Ce pourcentage de survie est globalement similaire à celui observé pour les SDRA d'autres causes [70,71]. Il convient de souligner que ce relativement bon pronostic est survenu chez des patients sélectionnés, jeunes (médiane 49 IQR [41–56] ans), d'indice de masse corporelle modéré (30,4 [27,9–34,1]  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), avec peu d'insuffisance rénale sévère (17 % de patients avec score SOFA rénal  $\geq 3$ ) ou d'immunodépression (4 % des patients).

### **Prise en charge thérapeutique non spécifique**

L'ensemble des soins applicables aux patients de soins critiques doivent s'appliquer aux patients atteints de COVID-19 sévère.

#### **Antibiothérapie**

L'antibiothérapie probabiliste est actuellement débattue. En effet, la fréquence des co-infections bactériennes au diagnostic de COVID-19 a été rapportée comme très variable entre 0 % [72] et 20 % [73] (dépendant du type d'échantillon microbiologique et des techniques diagnostiques utilisées), mais majoritairement entre 3 et 7 % [74,75], permettant sans doute de ne pas administrer systématiquement d'antibiothérapie en dehors des formes graves nécessitant une admission en soins critiques.

#### **Anticoagulants**

De façon plus spécifique, le haut risque thrombotique présenté par ces patients conduit à porter une vigilance toute particulière à l'anticoagulation préventive voire curative de ces patients. De nombreuses revues de l'état des connaissances sur ce sujet sont disponibles, et nous invitons le lecteur à s'y référer pour plus de détails [76–78]. Nous rappelons également que le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et le Groupe d'étude Français sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) ont édicté des préconisations pour la prévention du risque thrombotique chez les patients hospitalisés pour COVID-19 [79]. Il convient de souligner que sont préconisées dans cette indication : l'administration d'HBPM à dose préventive standard chez les patients sans oxygène ou avec oxygénothérapie conventionnelle avec un  $\text{IMC} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  ; une anticoagulation préventive renforcée par HBPM toutes les 12 h chez les patients sans oxygène ou avec oxygénothérapie conventionnelle avec un  $\text{IMC} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , et chez tous les patients présentant une forme sévère nécessitant l'OHD, la VNI ou la ventilation mécanique invasive ; une anticoagulation curative par HBPM ou HNF chez les patients à risque très élevé (thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'épuration extra-rénale, patient sous ECMO, patient avec syndrome inflammatoire marqué [fibrinogène  $> 8 \text{ g}/\text{L}$ ] ou hypercoagulabilité [D-Dimères  $> 3 \mu\text{g}/\text{mL}$  ou 3000  $\text{ng}/\text{mL}$ ]).

## Traitements spécifiques antiviraux

Au début de la pandémie, plusieurs molécules ayant une efficacité antivirale *in vitro* ou *in silico* ont été proposées comme thérapeutique spécifique dirigée contre le SARS-CoV-2.

### Remdesivir

Le Remdesivir, prodrogue d'un analogue nucléosidique bloquant l'ARN polymérase virale, avait montré une efficacité préventive et thérapeutique dans des modèles simiens d'infections à coronavirus (SARS et MERS), et une efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-2, avec un profil de sécurité issu de l'administration à des patients atteints d'Ebola favorable. Une première série portant sur l'utilisation à titre compassionnel de Remdesivir chez 61 patients COVID-19, a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* par Grein et al. qui rapportent qu'à j28 84 % des patients s'étaient améliorés et 13 % étaient décédés [80]. Le caractère non comparatif de cette série en limite l'intérêt. Depuis, plusieurs essais randomisés ont été conduits. Dans l'étude multicentrique chinoise de Wang et al. le Remdesivir ne diminuait pas le délai d'amélioration clinique de patients COVID-19 hospitalisés et oxygénorequérants (HR 1,23 IC95 % [0,87-1,75]) [81], avec toutefois une efficacité peut être meilleure en cas d'administration chez les patients à moins de 10 jours du début de leurs symptômes. Dans l'étude ACCT-1 ayant inclus 1059 patients traités par 5 jours de Remdesivir ou par un placebo, les patients traités avaient une guérison clinique plus courte de 4 jours (11 [9-12] vs. 15 [13-19], RR1,32 [1,12-1,55] -  $p < 0,001$ ), sans effet significatif sur la mortalité à j14 (RR 0,70 [0,47-1,04]) [82]. Enfin, dans l'étude SIMPLE l'administration randomisée de 5 jours de Remdesivir ou d'un standard de soins seul chez 584 patients COVID-19 modérés (hospitalisés mais sans forme sévère) était associée à une amélioration clinique plus importante à j11 dans le groupe Remdesivir (OR 1,65 [1,09-2,48] -  $p = 0,02$ ), sans effet sur la mortalité, faible dans cette cohorte (1 % vs. 2 %). On conclut que le Remdesivir a un effet antiviral modeste *in vivo*, réduisant uniquement la durée des symptômes chez des patients atteints de formes légères à modérées de COVID-19, sans impacter la mortalité.

### Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine a certainement été la molécule la plus controversée, notamment en France. Le rationnel d'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19 tient à son activité antivirale *in vitro* à forte dose [83]. En considérant uniquement les études comparatives, et a fortiori les études randomisées contre placebo, l'hydroxychloroquine n'a pas fait la preuve de son efficacité ni en terme d'accélération de la clairance virale ni en terme de résolution des symptômes. L'ensemble des données d'efficacité issues de 29 études avec comparateur (5190 patients dans le groupe hydroxychloroquine, 8081 dans le groupe hydroxychloroquine + azithromycine, et 14060 dans le groupe standard de soins) ont été méta-analysées par Fiolet et al. [84]. L'administration d'hydroxychloroquine n'est pas

associée à une amélioration de la mortalité (RR poolé 0,83 IC95 % [0,65-1,06], 17 études). L'association hydroxychloroquine + azythromycine est même associée à une surmortalité (RR poolé 1,27 IC95 % [1,04-1,54], 7 études). Les analyses en sous-groupes (études randomisées vs. non randomisées, études à haut niveau vs. faible niveau de biais) confirment toutes ces résultats. Une étude randomisée ayant inclus 821 patients asymptomatiques après contact à haut risque démontre par ailleurs l'absence d'effet prophylactique de la prise d'hydroxychloroquine sur la survenue d'une COVID-19 par rapport à un placebo (11,8 % vs. 14,3 % -  $p = 0,35$ ) [85].

### Association lopinavir-ritonavir

Enfin, l'association lopinavir-ritonavir, fort de son activité *in vitro* sur le SARS-CoV et le MERS-CoV, a été testée dans un essai randomisé ouvert, rapportant l'absence d'effet sur la clairance virale, le délai d'amélioration clinique (HR 1,24 IC95 % [0,90-1,72]) ou la mortalité à j28 (19,2 % vs. 25,0 %) [86].

## Traitements immunomodulateurs

### Tocilizumab

La physiopathologie de l'orage cytokinique (cf. § SARS-CoV-2 et physiopathologie de l'atteinte pulmonaire) pose le rationnel de l'utilisation de traitements immunomodulateurs. Parmi les différents traitements utilisés, le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, déjà utilisé couramment dans certaines pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'artérite à cellules géantes ou l'arthrite juvénile idiopathique. L'augmentation importante des concentrations d'IL-6, apparaissant comme une des cytokines les plus associées au pronostic clinique des formes sévères de COVID-19, a motivé son utilisation dans ce contexte. De nombreuses études observationnelles comparatives ont évalué son efficacité en utilisation compassionnelle. Parmi ces études, 23 études avec comparateurs, rassemblant 1897 patients traités par tocilizumab et 4382 patients dans le groupe standard de soins ont été méta-analysées, montrant une réduction de mortalité chez l'ensemble des patients (-6 % [-12 % ; -1 %] -23 études -  $p = 0,03$ ), plus marquée chez les patients avec des formes sévères (-12 % [-18 % ; -6 %] -7 études -  $p < 0,01$ ) [87]. En considérant, uniquement les patients COVID-19 avec détresse respiratoire admis en unité de soins critiques, une série américaine de 210 patients traités par tocilizumab et 420 patients non exposés, analysés par score de propension, rapporte une diminution de la mortalité hospitalière chez tous les patients (HR 0,64 [0,47-0,87] -  $p = 0,004$ ) et dans le sous-groupe de patients ventilés mécaniquement (HR 0,63 [0,46-0,85] -  $p = 0,003$ ) [88]. Enfin, la seule étude randomisée publiée à ce jour (étude française CORIMUNO-TOCI) ayant inclus des patients COVID-19 avec atteinte respiratoire modérée à sévère (oxygénorequérance sans nécessité de soins critiques) montre une réduction de 12 % du critère composite (recours à la VNI,

à la ventilation mécanique invasive ou décès) à j14 dans le groupe tocilizumab par rapport au groupe standard de soins (24 % vs. 36 % ; HR 0,58 CrI90 % [0,33-1,00]) [89].

### Corticothérapie

La corticothérapie est une thérapeutique adjuvante à l'efficacité encore controversée, bien que très évaluée, au cours du SDRA « tout venant ». L'étude randomisée la plus récente conclut à une efficacité de la dexaméthasone sur le nombre de jours sans ventilation mécanique (différence entre les groupes 4,8 [2,57-7,03] jours en faveur du groupe dexaméthasone –  $p < 0,001$ ) et sur la mortalité à j60 (21 % vs. 36 % ;  $-15,3$  % [ $-25,9$  ;  $-4,9$ ] ;  $p = 0,005$ ) [90]. Parmi les premiers rapports de l'expérience chinoise de la prise en charge de patients avec SDRA COVID-19 à Wuhan, l'utilisation de méthylprednisolone était associée à une réduction du risque de décès chez 84 patients (HR 0,38 [0,20-0,72]) [72]. D'autres études observationnelles ont depuis rapporté des résultats similaires. Ces résultats ont depuis été confirmés à grande échelle, par l'étude britannique Recovery ayant randomisé 2104 patients COVID-19 dans le groupe dexaméthasone (6 mg/j pendant 10 jours) et 4321 patients dans le groupe standard de soins. La mortalité à j28 dans le groupe dexaméthasone était significativement inférieure au groupe standard de soins (22,9 % vs. 25,7 % – RR ajusté sur l'âge 0,83 [0,75-0,93] –  $p < 0,001$ ) [91]. De façon intéressante, l'efficacité de la dexaméthasone était plus importante avec la gravité croissante des patients : mortalité 17,8 % vs. 14,0 % (RR 1,19 [0,91-1,55]) chez les patients sans oxygène ; 23,3 % vs. 26,2 % (RR 0,82 [0,72-0,94]) chez ceux nécessitant de l'oxygène mais sans ventilation mécanique ; et 29,3 % vs. 41,4 % (RR 0,64 [0,51-0,81]) chez les patients avec SDRA COVID-19 nécessitant la ventilation mécanique invasive. Une méta-analyse très récente s'est focalisée sur l'efficacité des corticoïdes chez les patients de soins critiques inclus dans des essais randomisés [92]. Cette méta-analyse a inclus les 1007 patients de réanimation de l'étude Recovery mais aussi des patients provenant de 6 autres études randomisées terminées ou en cours, totalisant 678 patients traités par corticoïdes et 1025 contrôles. L'administration de corticoïdes est associée à une diminution de la mortalité à J28 (222/678-32,7 % vs. 425/1025-41,5 % ; OR 0,66 [0,53-0,82] ;  $p < 0,001$ ). Toutes les analyses en sous-groupes (ventilation invasive vs. non-invasive, âge < ou > à 60 ans, homme vs. femme, etc.) rapportent une réduction de mortalité dans le groupe corticoïdes. Il n'y avait pas de différence d'effets secondaires majeurs entre les 2 groupes (18,1 % vs. 23,4 % entre les groupes corticoïdes et standard de soins respectivement). La corticothérapie (et plus particulièrement la dexaméthasone à dose modérée) est donc un traitement validé des formes modérées et sévères de COVID-19 et des SDRA COVID-19 hospitalisés en soins critiques. Le rationnel d'une bithérapie par corticoïdes et tocilizumab est posé, une étude prospective avec appariement à une cohorte rétrospective suggérant

un effet additif des molécules sur le pronostic [93]. Des études prospectives sont en cours pour répondre à cette question (NCT04476979, NCT04486521).

### COVID-19 et séquelles respiratoires

L'évolution respiratoire des patients atteints de formes modérées à sévères de COVID-19 a incité nombre de cliniciens à assurer un suivi à moyen terme de la fonction respiratoire de ces patients. En effet, il a été constaté rapidement après le début de la pandémie que les patients avaient des anomalies des explorations fonctionnelles respiratoires persistantes au moment de leur sortie de l'hôpital (en moyenne 30 jours après le début de la maladie), avec des anomalies de diffusion proportionnellement croissantes à la sévérité de la forme respiratoire de COVID-19 et une diminution modérée de la capacité pulmonaire totale et du volume résiduel, sans anomalie de spirométrie, et ce alors que la SpO<sub>2</sub> des patients était normale en air ambiant [94]. Des données concordantes ont été rapportées par une équipe française, avec plus de 50 % des patients ayant été atteints d'une forme modérée de COVID-19 (les patients avec SDRA COVID n'ayant pas été inclus dans cette série) présentant des anomalies de diffusion, et dans une moindre proportion un syndrome restrictif, 30 jours après le début de la maladie [95]. Dans une autre étude réalisée 30 jours après la sortie de l'hôpital, les patients conservaient également des anomalies de la diffusion, plus marquées que la diminution de capacité pulmonaire totale, suggérant une anomalie persistante de la barrière alvéolo-capillaire [96]. Ainsi, plus de 50 % des patients avaient une DLCO inférieure à 80 % de la valeur théorique, ce pourcentage atteignant 75 % chez les patients ayant fait une forme sévère. La distance parcourue durant un test de marche de 6 minutes était également abaissée chez les patients ayant fait une forme sévère de COVID-19. Le scanner thoracique montrait des anomalies parenchymateuses persistantes chez plus de 50 % des patients et 95 % des patients ayant fait une forme sévère (principalement sous forme de verre dépoli périphérique), tandis que 7 % des patients avaient des lésions de fibrose pulmonaire, tous parmi ceux ayant eu une forme sévère [96]. De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer si ces anomalies persisteront plus durablement dans le temps et si elles prédisposent à de la fibrose pulmonaire irréversible ou à un déclin accéléré de la fonction respiratoire à plus long terme. Mais dans l'intervalle, ces données préliminaires ont conduit à édicter des recommandations de suivi renforcé de ces patients, a fortiori chez ceux ayant développé une forme respiratoire sévère de la COVID-19 [97].

### Conclusion

Le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, est un nouveau bêta-coronavirus responsable d'infection avant tout respiratoire. Le SARS-CoV-2 engendre une réaction inflammatoire intense pouvant aller jusqu'à l'« orage cytokinique », responsable d'atteintes pulmonaires épithéliales sévères et de tableau de

coagulopathie intravasculaire pulmonaire. Le tableau clinique polymorphe chez les patients symptomatiques peut aller de symptômes ORL et généraux aspécifiques à un SDRA à l'anatomopathologie typique, mais présentant quelques atypies de présentation clinique. Sa prise en charge non spécifique en soins critiques, et notamment ventilatoire, est à ce jour similaire à celle recommandée pour les SDRA d'autres origines. Le recours à la ventilation non invasive et à l'oxygénothérapie à haut débit chez les patients les plus oxygénorequérants semble sûr vis-à-vis du personnel et permet de traiter efficacement sans recours à l'intubation plus de la moitié des patients graves. Au

niveau thérapeutique, le seul traitement validé est l'administration de dexaméthasone à dose modérée (6 mg/j pendant 10 jours). D'autres immunomodulateurs sont à l'étude ; le tocilizumab est celui disposant de plus de résultats préliminaires positifs à ce jour. Le remdesivir permet juste de raccourcir la durée des symptômes chez les patients non graves, tandis que les autres molécules à visée antivirale (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine) n'ont pas d'effet clinique.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* 2020;395:497-506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33. doi: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017).
- [3] Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Arch Med Res* 2020;51:482-91. doi: [10.1016/j.arcmed.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.012).
- [4] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-74. doi: [10.1038/s41577-020-03111-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-03111-8).
- [5] Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* 2020;75:2829-45. doi: [10.1111/all.14429](https://doi.org/10.1111/all.14429).
- [6] Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14. doi: [10.1177/1753466620933508](https://doi.org/10.1177/1753466620933508) [1753466620933508].
- [7] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020;7:998-1002. doi: [10.1093/nsr/nwaa041](https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041).
- [8] Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17:533-5. doi: [10.1038/s41423-020-0402-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2).
- [9] Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:368-70. doi: [10.1016/j.jmii.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005).
- [10] Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN* 3566166 2020. doi: [10.2139/ssrn.3566166](https://doi.org/10.2139/ssrn.3566166).
- [11] Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:1449-59. doi: [10.1002/jmv.25822](https://doi.org/10.1002/jmv.25822).
- [12] Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées. Investigation de l'épidémie de COVID-19 au sein du Groupe Aéronaval (Investigation on the COVID-19 epidemics in the aeronaval group); 2020.
- [13] Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3-11. doi: [10.1177/0194599820926473](https://doi.org/10.1177/0194599820926473).
- [14] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol* 2020;277:2251-61. doi: [10.1007/s00405-020-05965-1](https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1).
- [15] Li J, Chen Z, Nie Y, et al. Identification of Symptoms Prognostic of COVID-19 Severity: Multivariate Data Analysis of a Case Series in Henan Province. *J Med Internet Res* 2020;22:e19636. doi: [10.2196/19636](https://doi.org/10.2196/19636).
- [16] Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:2458-554. doi: [10.1002/jmv.26157](https://doi.org/10.1002/jmv.26157).
- [17] Baj J, Karakuć-a-Juchnowicz H, Teresiński G, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med* 2020;9:1753. doi: [10.3390/jcm9061753](https://doi.org/10.3390/jcm9061753).
- [18] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
- [19] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239. doi: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).
- [20] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl* 2020;395:507-13. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [21] Zhu J, Zhong Z, Li H, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:891-902. doi: [10.1002/jmv.25910](https://doi.org/10.1002/jmv.25910).
- [22] Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR* 2020;17:701-9. doi: [10.1016/j.jacr.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006).
- [23] Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, et al. The pathophysiology of "happy" hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020;21:198. doi: [10.1186/s12931-020-01462-5](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5).
- [24] González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 2020;30:331-3. doi: [10.1007/s10286-020-00715-z](https://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z).
- [25] U.R. A, Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19—A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1865-7. doi: [10.1021/acscchemneuro.0c00318](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00318).
- [26] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33. doi: [10.1001/jama.2012.5669](https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669).
- [27] Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care Lond*

- Engl 2020;24:198. doi: [10.1186/s13054-020-02911-9](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9).
- [28] Tirolien J-A, Garnier M. [COVID-19, an atypical acute respiratory distress syndrome]. *Prat En Anesth Reanim* 2020;24:225-9. doi: [10.1016/j.pratan.2020.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.001).
- [29] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061. doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
- [30] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [31] Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020;369:m1996. doi: [10.1136/bmj.m1996](https://doi.org/10.1136/bmj.m1996).
- [32] Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135-40. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
- [33] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet Lond Engl* 1967;33:2139-46. doi: [10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7).
- [34] Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol* S0046817720301477 2020;105:74-83. doi: [10.1016/j.humpath.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023).
- [35] Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:33. doi: [10.1038/s41392-020-0148-4](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4).
- [36] Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1839-41. doi: [10.3201/eid2608.201160](https://doi.org/10.3201/eid2608.201160).
- [37] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridge-wood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;19:102537. doi: [10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537).
- [38] McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e437-45. doi: [10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- [39] Prieto-Pérez L, Fortes J, Soto C, et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Mod Pathol* 2020. doi: [10.1038/s41379-020-0613-1](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0613-1).
- [40] Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 2004;32:1316-21. doi: [10.1097/01.ccm.0000127779.24232.15](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000127779.24232.15).
- [41] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299-300. doi: [10.1164/rccm.202003-0817LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE).
- [42] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-102. doi: [10.1007/s00134-020-06033-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2).
- [43] Bos LDJ, Sinha P, Dickson RP. The perils of premature phenotyping in COVID-19: a call for caution. *Eur Respir J* 2020;56:2001768. doi: [10.1183/13993003.01768-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01768-2020).
- [44] Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1560-4. doi: [10.1164/rccm.202004-1163LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163LE).
- [45] Haudebourg A-F, Perier F, Tuffet S, et al. Respiratory Mechanics of COVID-19- versus Non-COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:287-90. doi: [10.1164/rccm.202004-1226LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1226LE).
- [46] Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care Lond Engl* 2020;24:529. doi: [10.1186/s13054-020-03253-2](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03253-2).
- [47] Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, et al. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med* 2020. doi: [10.1097/CCM.0000000000004600](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004600) [Publish Ahead of Print].
- [48] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315:788-800. doi: [10.1001/jama.2016.0291](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291).
- [49] Panwar R, Madotto F, Laffey JG, et al. Compliance Phenotypes in Early ARDS Before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020. doi: [10.1164/rccm.202005-2046OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2046OC).
- [50] on behalf of the COVID-19 Spanish ICU Network, Ferrando C, Suarez-Sipmann F, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46:2200-11. doi: [10.1007/s00134-020-06192-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2).
- [51] Bos LDJ, Paulus F, Vlaar APJ, et al. Subphenotyping Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with COVID-19: Consequences for Ventilator Management. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1161-3. doi: [10.1513/AnnalsATS.202004-376RL](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-376RL).
- [52] Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019;101:84-7. doi: [10.1016/j.jhin.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.10.007).
- [53] Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bioaerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020;55:2000892. doi: [10.1183/13993003.00892-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020).
- [54] Miller DC, Beamer P, Billheimer D, et al. Aerosol Risk with Noninvasive Respiratory Support in Patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020;1:521-6. doi: [10.1002/emp2.12152](https://doi.org/10.1002/emp2.12152).
- [55] Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-96. doi: [10.1056/NEJMoa1503326](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326).
- [56] Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:563-72. doi: [10.1007/s00134-019-05590-5](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05590-5).
- [57] Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J* 2020;56. doi: [10.1183/13993003.01692-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2020).
- [58] Wang K, Zhao W, Li J, et al. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care* 2020;10:37. doi: [10.1186/s13613-020-00653-z](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z).
- [59] Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax* 2020;1-3. doi: [10.1136/thoraxjnl-2020-214993](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214993).
- [60] Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res* 2020;7. doi: [10.1136/bmjresp-2020-000650](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000650).
- [61] Perkins GD, Couper K, Connolly B, et al. RECOVERY- Respiratory Support: Respiratory Strategies for patients with suspected or proven COVID-19 respiratory failure; Continuous Positive Airway Pressure, High-flow Nasal Oxygen, and standard care: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21:687. doi: [10.1186/s13063-020-04617-3](https://doi.org/10.1186/s13063-020-04617-3).
- [62] James A, Verdonk F, Bougle A, Constantin J-M. Non-invasive ventilation for acute respiratory failure (in COVID-19 patients): the non-ending story? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:545-687. doi: [10.1016/j.accpm.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.08.004).

- [63] Blez D, Soulier A, Bonnet F, et al. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med* 2020. doi: [10.1007/s00134-020-06199-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06199-9).
- [64] McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al. High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology* 2020;202352. doi: [10.1148/radiol.2020202352](https://doi.org/10.1148/radiol.2020202352).
- [65] Payen J-F, Chanques G, Futier E, et al. Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:341-3. doi: [10.1016/j.accpm.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.010).
- [66] Robba C, Battaglioli D, Ball L, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol* 2020;279:103455. doi: [10.1016/j.resp.2020.103455](https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455).
- [67] Constantin J-M, Grasso S, Chanques G, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:1108-17. doi: [10.1097/CCM.0b013e3181d451ec](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d451ec).
- [68] Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant J-Y, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:870-80. doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30138-9).
- [69] Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30328-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30328-3) [S2213260020303283].
- [70] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75. doi: [10.1056/NEJMoa1800385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385).
- [71] Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, et al. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1002-12. doi: [10.1164/rccm.201806-10940C](https://doi.org/10.1164/rccm.201806-10940C).
- [72] 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;180:934-43. doi: [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994).
- [73] Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA* 2020;323:2085-6. doi: [10.1001/jama.2020.6266](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266).
- [74] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266-75. doi: [10.1016/j.jinf.2020.05.046](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046).
- [75] Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1622-9. doi: [10.1016/j.cmi.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016).
- [76] Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. doi: [10.1111/jth.14975](https://doi.org/10.1111/jth.14975).
- [77] Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis* 2020;18:1-7. doi: [10.1007/s11239-020-02242-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02242-0).
- [78] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73. doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031).
- [79] Susen S, Tacquard C, Godon A, et al. Traitement anticoagulant pour la prevention du risque thrombotique chez un patient hospitalise avec covid-19 et surveillance de l'hemostase propositions du ghjp et du GFHT; 2020.
- [80] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327-36. doi: [10.1056/NEJMoa2007016](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016).
- [81] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1569-78. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
- [82] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;383:992-4. doi: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764).
- [83] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71. doi: [10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0).
- [84] Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;27:19-27. doi: [10.1016/j.cmi.2020.08.022](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022).
- [85] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25. doi: [10.1056/NEJMoa2016638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638).
- [86] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99. doi: [10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282).
- [87] Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;1-11. doi: [10.1002/jmv.26509](https://doi.org/10.1002/jmv.26509).
- [88] Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e603-12. doi: [10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).
- [89] The CORIMUNO-19 Collaborative Group\* and the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Universities, INSERM COVID-19 Research Collaboration. Tocilizumab in adults hospitalized with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label randomized controlled trial. *JAMA* 2020 [Epub ahead of print].
- [90] Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267-76. doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
- [91] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
- [92] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41. doi: [10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023).
- [93] Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1143-51. doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218479](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479).
- [94] Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55. doi: [10.1183/13993003.01217-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020).
- [95] Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J* 2020;56. doi: [10.1183/13993003.01754-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020).
- [96] Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020;21:163. doi: [10.1186/s12931-020-01429-6](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6).
- [97] George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009-16. doi: [10.1136/thoraxjnl-2020-215314](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314).