

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19:
Particularités pédiatriques

Ces directives ont été rédigées à l'origine par le Dr. N. Delvaux (CHU Charleroi) relues par les Drs E. Cavatorta, O. Gilliaux et Y. Marechal révisées par le comité scientifique de la Pediatric Task Force et éditées à des fins de diffusion nationale par les Drs V. Selimaj (Clinique St Jean, Bruxelles) et E. Duval (UZ Antwerpen).

Ni les auteurs de ces recommandations ni les experts qui les ont révisées ne peuvent être tenus responsables par des tiers pour tout dommage direct ou indirect causé à quiconque du fait de la connaissance, de l'application ou de l'utilisation des informations et des références contenues dans le texte de procédure. Ces directives sont de nature informative. Il incombe à chaque hôpital et à chaque praticien de délivrer une information et des soins adaptés.

Table des matières

1. Introduction
2. Sévérité de la maladie et spectre clinique
3. Le Syndrome Inflammatoire Multisystémique associé avec le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Coronavirus 2
4. Indications d'hospitalisation
5. Mesures de protection et d'isolement
6. Investigations
7. Traitement supportif de l'enfant hospitalisé
8. Traitement spécifique en fonction de la gravité de l'enfant hospitalisé
9. Traitement spécifique du MIS-C
10. Traitements antiviraux
11. Traitements Immunomodulateurs
12. Plasma de donneurs convalescents
13. Traitements anti-thrombotiques
14. Ventilation
15. Bibliographie

1. Introduction

Aujourd'hui nous avons suffisamment de données scientifiques nous montrant que la majorité des enfants infectés par le SARS-CoV-2 ont une évolution très favorable. A l'heure actuelle la morbidité chez l'enfant reste faible et le décès est un évènement extrêmement rare. Toutefois, le spectre complet de l'infection à SARS-CoV-2 chez l'enfant de 0-18 ans reste à déterminer. Selon plusieurs études¹⁻⁸, les enfants présentant des comorbidités peuvent avoir une prédisposition de développer une forme plus sévère de la Covid-19, mais le potentiel des comorbidités comme facteur de risque favorisant une évolution défavorable chez l'enfant reste encore à établir.

Ce document a pour but de guider les cliniciens sur la prise en charge des patients pédiatriques atteints de la COVID-19, en ce comprises les recommandations sur la mise au point biologique, la nécessité d'imagerie et la thérapeutique. Nous avons revu les données scientifiques pédiatriques et adultes les plus récentes sur la maladie COVID-19, mais ce document est sujet à évoluer en fonction des nouvelles données rapportées.

La définition d'un cas possible se trouve au lien suivant :

https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_procedure_hospitals_FR.pdf

Une liste de FAQ a également été mise en ligne pour répondre à toute une série de questions spécifiques à la pédiatrie : https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_FAQ_paeds_FR.pdf

Les mesures pédiatriques concernant le testing peuvent être retrouvées au lien suivant : https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_procedure_children_FR.pdf

Les populations pédiatriques ayant possiblement un risque accru de formes sévères ou de complications sont décrites dans le lien suivant :

<http://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/Liste%20des%20patients%20C3%A0%20risque%20en%20p%C3%A9diatrie%20FR%20FINAL.pdf>

Le traitement de la COVID-19 va surtout dépendre de la sévérité de la maladie et s'adaptera en fonction de celle-ci.

2. Sévérité de la maladie et spectre clinique

Aujourd'hui il n'y a pas encore de consensus international établi sur les catégories de sévérité des patients pédiatriques avec l'infection à SARS-CoV-2. La classification utilisée ci-dessous est basée sur l'expérience clinique et les données scientifiques rapportées à l'heure actuelle.^{12,13,16,33,46}

Table 1. Classification de la sévérité de la maladie Covid-19 chez les enfants

Sévérité de la maladie Covid-19	Symptomatologie
Asymptomatique	Infection détectée lors d'un screening ou dans le cadre du tracing, sans aucun symptôme.
Léger	Fièvre - fatigue et/ou atteinte des voies respiratoires supérieures. Pas de signes d'infection des voies respiratoire inférieures : fréquence respiratoire normale, pas de dyspnée, auscultation pulmonaire normale, saturation transcutanée en oxygène (SpO ₂) normale, pas d'atteinte radiologique (si une imagerie était réalisée).
Modéré	Symptômes liés à une atteinte des voies respiratoires inférieures ET/OU diminution de la prise alimentaire (nécessité de support nutritionnel), éventuelles anomalies liées au COVID-19 à la radiographie du thorax ou l'échographie thoracique. SpO ₂ supérieure ou égale à 92% à l'air ambiant
Sévère	Désaturation en oxygène définie par une SpO ₂ < 92% à l'air ambiant ET/OU polypnée ET/OU Détresse respiratoire sévère (grunting, tirage important), apnées intermittentes ET/OU Symptômes systémiques : léthargie, convulsions, déshydratation
Critique	Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PARDS) ³⁵ ET/OU Défaillance multi-organique (>2 organes) liée au sepsis ET/OU Choc ET/OU Coma

Il est important de souligner qu'une détérioration clinique peut se développer durant la deuxième semaine de maladie. Les cliniciens doivent avertir les parents de reconsulter en cas d'apparition des signes suivants :

- Dyspnée
- Persistance ou reprise d'une fièvre élevée
- Refus alimentaire

Une attention particulière doit être apportée aux enfants âgés de moins de 3 mois et à ceux qui sont atteints de maladies sous-jacentes connues (cfr supra dans [la liste fournie par Sciensano](#)).

3. Le Syndrome Inflammatoire Multisystémique associé avec le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Coronavirus 2

Une faible proportion des enfants infectés par le SARS-CoV-2 peuvent développer un syndrome inflammatoire multisystémique : Multisystem Inflammatory Syndrome temporarily associated to Covid-19 (**MIS-C**) initialement décrit comme le Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily associated with Sars-CoV-2 (PIMS-TS).^{7-11,36-37}

Différentes définitions peuvent être trouvées, comme sur le site du RCPCH³⁷ et sur le site de l'OMS³³ (Table 2). Bien qu'un lien avec le SARS-CoV-2 soit démontré dans la majorité, ce n'est pas toujours le cas : parfois il n'y a pas d'antécédents de contact à haut risque ou de test positif. Certains enfants, mais pas tous, remplissent les critères de la maladie de Kawasaki (totalement ou partiellement).

Table 2. Définition du MIS-C chez l'enfant et l'adolescent selon l'OMS*

Fièvre > 3 jours et 2 des symptômes suivants :
1. Éruption cutanée / conjonctivite bilatérale non purulente ou signes inflammatoires muco-cutanés (bouche, mains, pieds) 2. Hypotension / Choc 3. Signes d'atteintes myocardiques, péricardite, valvulite ou anomalies au niveau des coronaires (Échographie cardiaque ET/OU majoration des troponines et/ou NT-pro-BNP) 4. Signes de coagulopathie tels qu'une perturbation du PT, PTT et augmentation des D-Dimères 5. Signes gastro-intestinaux aigus (diarrhée, vomissement, douleur abdominale)
ET
Élévation des marqueurs inflammatoires (VS, CRP, Procalcitonine) ET Pas de signe d'une cause bactérienne aux symptômes (bactériémie, Syndrome de Choc Toxique Staphylococcique ou Streptococcique) **.
ET Confirmation d'une infection à SARS-CoV-2 par PCR, sérologie ou test antigénique ou contact avéré avec un patient COVID-19 positif.

*OMS- Organisation Mondiale de Santé ** La définition retrouvée dans le RCPCH indique également des causes virales possibles comme la myocardite à Entérovirus³⁷

4. Indications d'hospitalisation

Comme mentionné plus haut, la plupart des enfants atteints de la COVID-19 ne nécessitent pas d'hospitalisation. L'hospitalisation doit être systématique pour les enfants présentant un tableau sévère à critique mais elle peut aussi être envisagée pour les enfants présentant des plaintes légères ou modérées mais avec un risque de développer un tableau plus sévère ou critique (enfant avec comorbidités, nourrisson < 3 mois, contexte social défavorable avec suivi difficile au domicile).^{12,15}

5. Mesures de protection et d'isolement

Les soins aux patients atteints de la COVID-19 devront être coordonnés au sein de l'hôpital dans le cadre d'un plan global qui devra prévoir les trajets d'hospitalisation des enfants. Les enfants atteints de la COVID-19 sont, si possible, hospitalisés dans une chambre individuelle à pression négative. Si

l'hospitalisation se fait en dehors du service de pédiatrie, l'expertise nécessaire pour la prise en charge de l'enfant devra être garantie.

Des mesures de protection et d'isolement spécifiques pour le patient et l'équipe soignante sont recommandées par l'OMS et par [Sciensano](#). Leur application dépend de l'infrastructure et de la disponibilité à l'hôpital.

Une particularité des services de pédiatrie est la nécessité de prévoir un accompagnant dans la chambre de l'enfant. Voir aussi la position de la Pediatric Task-Force (PTF) ([Visite de l'enfant à l'hôpital](#)). Il est recommandé d'appliquer les mesures préconisées par les services d'hygiène hospitalière (« procédures locales »), en les adaptant éventuellement avec les besoins spécifiques des services de pédiatrie, de soins intensifs pédiatriques, et de néonatalogie.

6. Investigations

Les directives générales locales concernant les infections des voies respiratoires basses pour la réalisation d'examens radiologiques, de tests sanguins et d'examens bactériologiques/virologiques s'appliquent aux enfants infectés par le SARS-CoV-2.^{12, 15}

La biologie est peu spécifique et elle n'est pas indiquée chez les enfants présentant des plaintes légères ou modérées (sauf pour exclure un autre diagnostic) :

- **Cas modérés** : leucocytes normaux ou diminués (surtout lymphopénie) ; thrombopénie, CRP normale ou augmentée.
- **Cas sévères** : Gaz du sang perturbés (hypoxémie +/- hypercapnie), augmentation des transaminases, CPK, LDH - Trouble de la coagulation (augmentation des d-dimères) augmentation des troponines, de la ferritine, la CRP et le NT-pro BNP en cas de MIS-C.

Imagerie : Chez l'enfant, la RX thorax et le CT-scan thoracique systématiques (chez tous les enfants présentant une infection des voies respiratoires basses) ne sont **PAS** recommandés. Ces examens doivent être réalisés uniquement afin de répondre à une question spécifique du clinicien (par ex. exclure une surinfection bactérienne, un épanchement pleural ou un pneumothorax). Dans certains cas la réalisation d'une RX thorax ou d'un CT scan thoracique pourrait être utiles pour porter le diagnostic de COVID-19 (forte suspicion clinique et frottis SARS-CoV-2 en cours ou négatif), afin de permettre la ségrégation des patients COVID-19. Les examens radiologiques lors d'une infection à SARS-CoV-2 sont cependant nettement moins spécifiques chez les enfants que les adultes.^{35,47}

Microbiologie : Les infections graves des voies respiratoires basses au cours de la COVID-19 sont rares chez les enfants. Un diagnostic microbiologique approfondi doit être envisagé en cas de tableau sévère pour s'assurer que la cause n'est pas à chercher ailleurs que purement dans l'infection à SARS-CoV-2. Des coinfections avec RSV et le virus de la grippe ont été décrites ainsi que des surinfections bactériennes. Des tableaux mimant la Covid-19 ont été décrits chez des patients avec infection sévère à *Mycoplasma pneumoniae*.

Table 3 Lignes directrices pour les investigations supplémentaires

Investigations en cas d'hospitalisation des cas modérés, sévères ou critiques	
Examens Hématologiques/Biochimiques	Examen Hématologique complet, CRP, Fonction rénale et hépatique, Ferritine, CPK Troponines, LDH, Coagulation (D-dimères inclus)
Examens Microbiologiques	Hémoculture, ANP
Imagerie	RX thorax et CT thorax à évaluer au cas par cas (Cfr section Imagerie)
En cas de dégradation clinique du patient	
Examens Microbiologiques	Pour exclure surinfection/coinfection
Examens Hématologiques/Biochimiques	CRP, Fonction rénale, fonction hépatique, troponines, Ferritine, LDH, CPK, Coagulation (D-Dimères- Fibrinogène, PT, PTT), NT-pro BNP Envisager des tests immunologiques avant d'initier un traitement spécifique.
Électrocardiogramme (ECG)	ECG et Échocardiographie

7. Traitement supportif de l'enfant hospitalisé

- La plupart des présentations pédiatriques seront asymptomatiques, légères ou modérées. Un traitement uniquement supportif est recommandé dans ces cas. Les traitements spécifiques de l'infection à SARS-CoV-2 seront réservés aux cas sévères ou critiques, ou parfois en cas de facteurs de risque particuliers.¹³⁻¹⁶
- Un monitoring est recommandé en continu pour les valeurs de SpO₂ – FC – FR pour détecter les cas sévères et/ou une éventuelle dégradation clinique. La température et la TA peuvent être monitorés en discontinu ainsi qu'un poids 1x/jour et un bilan in/out.
- On veillera à une normohydratation et à des apports suffisants en calories (par sonde nasogastrique ou, si nécessaire, apports IV). Il conviendra d'éviter la surcharge volémique comme dans toute infection pulmonaire. L'allaitement maternel est autorisé tout en respectant [les mesures de contrôle des infections](#).
- L'oxygène est administré avec des lunettes nasales si la saturation en oxygène reste inférieure à 92% après dégagement des voies aériennes supérieures. Passer à l'oxygène nasal à haut débit (HFNO) si la canule nasale est insuffisante.
- La kinésithérapie respiratoire ne sera pas systématique, étant rarement utile dans le traitement des infections respiratoires chez l'enfant, sauf en cas de pathologie associée (pathologie neuromusculaire, mucoviscidose).
- Les antibiotiques sont indiqués en cas de suspicion de surinfection bactérienne ou de sepsis selon les protocoles de l'institution. La majorité des enfants avec une atteinte sévère recevront donc précocement des antibiotiques. L'azithromycine n'a aucune place dans le traitement empirique de la COVID-19.

- Les bronchodilatateurs sont indiqués pour le traitement du bronchospasme lorsqu'il est présent, de préférence des puffs de salbutamol via une chambre d'inhalation. L'utilisation de nébuliseurs comporte un risque théorique d'aérosolisation du virus. Les recommandations de l'hygiène hospitalière doivent être respectées. Des recommandations spécifiques ont été émises par [le Groupe Aérosol Thérapie](#). L'indication d'aérosols devra être discutée au cas par cas
- Les glucocorticoïdes systémiques ne sont pas un traitement de première intention pour les cas légers à modérés. Les indications pour les corticoïdes inhalés ou systémiques dans une crise d'asthme sont inchangées, même lorsqu'une infection à SARS-CoV-2 provoque la crise d'asthme.
- Le paracétamol est préféré pour le traitement de la fièvre / douleur en raison d'un meilleur profil d'innocuité que les AINS. L'utilisation d'ibuprofène ou d'autres AINS est limitée, bien qu'il n'y ait pas de preuve d'un risque plus élevé de complications lors d'une infection à COVID-19 que dans le cas d'une autre pathologie.
- Pour les patients sous traitement par immunosuppresseurs (y compris glucocorticoïdes en chroniques), tout changement ou ajustement au traitement sera envisagé au cas par cas.

8. Traitement spécifique en fonction de la gravité de l'enfant hospitalisé

En général, les règles suivantes s'appliquent au traitement des enfants atteints de la COVID-19, en fonction de la gravité de la maladie.¹³

Table 4. Approche proposée de la COVID-19 pédiatrique

Sévérité	Thérapie respiratoire	Traitement
Léger/modéré	Pas (ou pas d'augmentation) de nécessité d'oxygénothérapie	Traitement supportif. Si patient avec des comorbidités, discuter d'un traitement adjuvant au cas par cas avec le médecin infectiologue
Sévère	Demande d'oxygène nouvelle ou accrue sans qu'il soit nécessaire de recourir (ou d'augmenter) au soutien fourni par la HFNO, à la ventilation non invasive ou invasive.	Ici aussi, une thérapie de soutien est généralement suffisante. L'utilisation d'antiviraux potentiellement actifs <i>peut</i> être envisagée individuellement, au cas par cas (de préférence dans un contexte d'étude).
Critique	Besoin nouveau ou accru de soutien si HFNO ou ventilation (non) invasive ; OU déclin clinique rapide dans lequel les critères ci-dessus n'ont pas (encore) été atteints.	Ici, une thérapie de soutien peut également suffire. L'utilisation de médicaments antiviraux potentiellement actifs est <i>recommandée</i> (de préférence dans le cadre d'une étude).

L'utilisation de médicaments spécifiques se fera uniquement face à une présentation sévère ou critique de la maladie, exceptionnellement en cas de facteurs de risque particuliers (par ex : déficit

immunitaire cellulaire sévère). La Table 5 montre les traitements médicamenteux qui peuvent être envisagés. Ces traitements sont discutés en détail ci-dessous.

Table 5. Traitements à considérer chez les enfants en état sévère/critique

Sévérité de maladie	Traitement de première ligne	Thérapies adjuvantes	Précautions
Sévère	Les glucocorticoïdes sont recommandés (cfr infra)	Antibiothérapie à discuter au cas par cas si suspicion de surinfection bactérienne Bien que non recommandé, le remdesivir peut être envisagé en consultation avec l'immunologiste/infectiologue pédiatrique (de préférence dans le cadre d'une étude). ^{33, 48,49}	
Critique	Les glucocorticoïdes sont recommandés (cfr infra) Bien que non recommandé, le remdesivir peut être envisagé en consultation avec l'immunologiste / infectiologue pédiatrique (de préférence dans le cadre d'une étude). ^{13, 33, 48} Discuter au cas par cas d'un traitement anticoagulant	Antibiothérapie à discuter au cas par cas si suspicion de surinfection bactérienne Immunomodulation à discuter au cas de PARDS associé avec des signes biologiques de MIS-C, de signes d'orage de cytokines ou d'état hyperinflammatoire (sec. HLH).	Le Remdesivir est contre-indiqué dans les cas suivants : Si ALT/AST>5 fois la norme Si GFR<30ml/min La connaissance de l'ensemble des effets secondaires de Remdesivir chez l'enfant est actuellement incomplète Il n'y a pas de données sur l'association de glucocorticoïdes et Remdesivir, mais théoriquement leur combinaison en première ligne pourrait diminuer l'état hyperinflammatoire

9. Traitement spécifique du MIS-C

L'enfant doit être traité en fonction de la présentation clinique qui peut varier de la symptomatologie d'une maladie de Kawasaki « classique » à celle d'un choc gravissime, souvent réfractaire aux fluides, dans un contexte hyperinflammatoire.^{7-11, 13-14, 33, 36-37}

Le MIS-C peut se présenter à la manière d'un choc gravissime, souvent réfractaire aux fluides, et nécessite une prise en charge selon l'approche « ABCDE ».

Dans l'urgence, prélever une biologie (formule sanguine, CRP, coagulation avec des D-dimères, ferritine, LDH, CK, albumine, fonction rénale et hépatique, électrolytes, gaz sanguins, lactate et troponines).

Avant de commencer un traitement spécifique, une consultation avec un médecin spécialisé en immunologie est fortement recommandée. Des tests immunologiques peuvent être nécessaires et doivent être effectués avant de commencer les immunoglobulines (IVIG) ou les corticostéroïdes. Ces

enfants sont de préférence traités dans un contexte d'étude. Plusieurs études sont en cours dans des centres universitaires belges. En attendant, prélevez un échantillon de sérum et un échantillon d'EDTA pour le stockage avant de commencer le traitement.

Contactez un **cardiologue pédiatrique** pour ECG / échocardiographie et référez-vous facilement à une unité de soins-intensifs pédiatriques.

Faites le test PCR COVID-19 et la sérologie pour le SARS-CoV-2. S'il faut transférer l'enfant aux soins intensifs, un test antigénique rapide COVID-19 peut être utile pour le cohortage.

Une imagerie thoracique ainsi qu'une échographie de l'abdomen peuvent également être réalisées.

Dans les cas sévères de MIS-C, les antibiotiques sont souvent débutés en attendant la réception des différentes cultures car le tableau clinique peut être difficile à distinguer d'un sepsis ou d'un choc septique.

Table 6. Traitements à considérer chez les patients avec MIS-C

Les enfants présentant un tableau complet ou incomplet de maladie de Kawasaki ^{11,14,33,36}	
<u>1^{re} Ligne</u>	IVIG : 2g/kg + Aspirine (30-100 mg/kg en 4x/j) . Après une diminution de la fièvre et/ou de la CRP, on réduit la dose d'aspirine à 3-5 mg/kg en 1 dose, selon les protocoles habituels locaux. Parfois, une deuxième dose d'IVIG peut être envisagée. Une anticoagulation peut être envisagée s'il y a un risque accru de thrombose ou si l'enfant présente une atteinte coronarienne importante.
<u>2^{ème} Ligne</u>	(Méthyl)prednisolone 2mg/kg durant 5 jours per os ou en IV (certains enfants sont plus à risques d'être résistants au traitement par immunoglobulines, surtout si un ou plusieurs éléments suivants sont présents : l'âge de l'enfant < 1 an, image de Kawasaki avec choc ou HLH (secondaire), et son degré de dilatation coronarienne initial (z-score > 2.5-3 à l'échocardiographie) ¹⁰ . Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés en seconde ligne pour l'enfant n'ayant pas montré d'amélioration après 24h de traitement par immunoglobulines sans corticothérapie d'emblée, surtout si la fièvre est persistante.
<u>3^{ème} Ligne</u>	Immunomodulateurs (Cfr. Section 11)
Les enfants présentant avec des manifestations atypiques MIS-C * ^{11,14,33,36}	
<u>1^{er} Ligne</u>	IVIG : 2g/kg . Un traitement anti-thrombotique peut être envisagé pour une fraction d'éjection <30%, des anévrismes coronaires ou un risque accru de thrombose. L' aspirine peut être envisagée. Une deuxième dose d'IVIG peut être envisagée.
<u>2^{ème} Ligne</u>	Méthylprednisolone 10-30mg/kg (dose pulse) IV pour 3 jours suivi d'un schéma dégressif progressif, en particulier chez les enfants en état grave- sous inotropes et où atteinte cardiaque sévère. En cas de choc résistant aux catécholamines les glucocorticoïdes avec IVIG peuvent être utilisés en 1^{er} ligne.
<u>3^{ème} Ligne</u>	Immunomodulateurs (Cfr. Section 11)

**Dans le cadre d'une présentation inflammatoire majeure et non spécifique avec atteinte gastro-intestinale, neurologique, respiratoire ou rapidement évolutive au niveau inflammatoire et/ou de l'atteinte cardiaque, on peut envisager d'aller directement à des doses plus importantes de corticoïdes en association avec les immunoglobulines.*

10.Traitements antiviraux

Vu le peu de données provenant d'études contrôlées¹³, l'utilisation des traitements antiviraux doit être envisagée au cas par cas et idéalement dans un contexte d'essai clinique. Il n'y a pas encore de preuve d'efficacité. Chez l'adulte, l'OMS a récemment publié le résultat de l'essai « Solidarity » : il ne montrait pas de différence de mortalité, de détresse respiratoire et de durée d'hospitalisation pour le Remdesivir, l'Hydroxychloroquine, le Lopinavir / Ritonavir et l'Interféron. ³⁸ Tout cela a conduit à la publication d'une ligne directrice de l'OMS (20-11-2020)¹³ dans laquelle l'utilisation du remdesivir dans le traitement de la COVID-19 chez l'adulte n'est pas recommandée et même déconseillée (recommandation faible). Dans un commentaire des experts du BMJ ⁴⁸ (cfr. Schéma en annexe) cela a été approuvé, notant qu'il n'est pas non plus établi que le remdesivir serait inefficace. Ils indiquent qu'il peut encore être décidé sur une base individuelle d'administrer du remdesivir à un patient gravement malade car un éventuel effet positif n'est pas exclu. Vous trouverez [ici](#) une infographie très claire sur l'utilisation du remdesivir et des corticostéroïdes

Remdesivir

Le Remdesivir est un nucléotide analogue qui cible l'ARN polymérase virale. Avant le résultat de l'essai Solidarité, certaines publications montraient une amélioration limitée chez les adultes gravement malades atteints de la COVID-19, en particulier ceux qui avaient besoin d'oxygène. Il n'y a pas de données sur son utilisation chez les enfants. Pour le moment, l'utilisation systématique du Remdesivir est déconseillée. Tout comme pour les adultes, son utilisation peut être envisagée sur une base individuelle chez les enfants en état clinique sévère ou critique. ^{13-16,38,48,49} Sur base de ces données, il est fortement conseillé d'administrer le Remdesivir dans le cadre d'un protocole d'étude, après une consultation avec un médecin spécialisé en immunologie ou infectiologie.

Le Remdesivir est administré uniquement par voie intraveineuse et est en utilisation restreinte en Belgique, à titre compassionnel.

Poids	Dose de Remdesivir
3,5-40 kg	5mg/kg en dose de charge puis 2.5mg/kg* pendant 5-10 jours**
>40 kg	200 mg en dose de charge puis 100 mg x 1/j* pendant 5-10 jours**

*La solution doit être diluée dans du NaCl 0,9% (concentration minimale de 0,8mg/ml et à administrer durant 30-120 min **La durée usuelle est généralement de 5 jours chez les enfants avec une atteinte sévère mais chez les enfants critiques ne s'améliorant pas après 5 jours la durée peut être étendue jusque 10 jours.

Lopinavir/Ritonavir

Aucune preuve de l'efficacité de Lopinavir/Ritonavir ni d'autres **inhibiteurs de la protéase du VIH** n'a été apportée tant chez les adultes que les enfants, leur utilisation n'est donc **PAS** recommandée.

Hydroxychloroquine

Actuellement les données scientifiques rapportées par des essais cliniques randomisés chez les adultes ¹⁷⁻¹⁹ ne montrent pas de différence en morbidité, en mortalité, ni d'élimination plus rapide du SARS-CoV-2 chez les patients traités par l'Hydroxychloroquine. De plus, des effets secondaires sévères ont été rapportés post administration d'Hydroxychloroquine dans des essais chez l'adulte et des études pédiatriques observationnelles²⁰. Pour conclure, il n'y a aucune preuve à ce jour que

l'Hydroxychloroquine ait un effet clinique utile dans l'infection à SARS-CoV-2 chez l'enfant. Son administration est donc **à proscrire** en dehors d'une étude randomisée contrôlée. La même recommandation tient pour la chloroquine qui a le même mécanisme d'action que l'Hydroxychloroquine.

Favipiravir

Le Favipiravir est un traitement antiviral utilisé au Japon comme anti-influenza une fois que tous les autres traitements antigrippaux ont échoué. Son mécanisme d'action se base via l'inhibition de la RNA-polymérase RNA-dépendante. Les résultats d'études réalisées chez les hamsters infectés par SARS-CoV-2 ont démontré une diminution de répllication virale pulmonaire et une amélioration de l'histopathologie pulmonaire et une diminution de la clearance virale.²¹ Une étude non randomisée réalisée en Chine a démontré une meilleure efficacité de Favipiravir comparée au Lopinavir/Ritonavir sur des patients adultes présentant une infection légère à modérée au SARS-CoV-2. A l'heure actuelle il n'y a pas de données pédiatriques sur le Favipiravir et cet antiviral n'est pas autorisé en Europe, mais des essais cliniques de ce traitement antiviral sont en cours.

Ivermectine

L'ivermectine est un traitement antiparasitaire qui présente une activité antivirale in vitro. L'ivermectine est actuellement étudiée dans les formes légères.²² Sur base des connaissances actuelles insuffisantes son utilisation n'est **PAS** recommandée chez l'enfant.

11. Traitements immunomodulateurs

Le traitement immunomodulateur adjuvant doit être discuté dans les situations suivantes :

- Patients en état critique ou sévère
- Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)
- Patients présentant une dégradation clinique rapide avec dégradation de la détresse respiratoire
- Patients en état hyper-inflammatoire : Lymphocytes <1000/ μ l, Ferritine>500ng/ml, LDH>300U/L, D-dimères > 1000ng/ml, augmentation rapide de la CRP et du fibrinogène, IL-6 >40pg/ml
- Patient durant la deuxième période de maladie COVID-19, après un intervalle de 7 jours depuis le début des symptômes.

Contre-indications du traitement immunomodulateur

- En cas de sepsis sévère dû à un autre pathogène
- En cas de perforation intestinale
- Toutes les autres contre-indications connues des traitements immunomodulateurs

Glucocorticoïdes

Aujourd'hui nous disposons d'un ensemble de données scientifiques y compris une méta-analyse prospective sur l'utilisation des glucocorticoïdes (dexaméthasone et hydrocortisone) chez les patients adultes présentant une atteinte **sévère** ou **critique** dans la COVID-19.³⁸ Sur base de ces données consistantes chez l'adulte³⁹⁻⁴², malgré le manque de données pédiatriques, les glucocorticoïdes peuvent être envisagés chez les enfants atteints de COVID-19 s'ils sont en **état clinique sévère ou critique et nécessitent une ventilation (non) invasive**.

Chez l'enfant qui a besoin d'oxygénothérapie sans nécessité de ventilation (non)-invasive, l'utilisation des glucocorticoïdes doit être prise en considération au cas par cas. Surtout en **cas de détérioration rapide, de présence de facteurs de risque ou de paramètres inflammatoires élevés**. Dans l'infection aiguë à SARS-CoV-2, ils ne sont généralement pas recommandés pour les enfants qui ne requièrent que de l'oxygène à bas débit.

Bien que la dexaméthasone soit principalement utilisée dans les unités de soins intensifs pour adultes, les données sont insuffisantes pour faire une déclaration sur le type de corticostéroïdes à utiliser, en particulier chez les enfants. Toutefois L'OMS recommande des doses équivalentes d'autres glucocorticoïdes, décrites ci-dessous.

Table 7. Traitement par glucocorticoïdes selon l'OMS

Glucocorticoïde	Dose
Dexaméthasone	0.15 mg/kg per os, par voie intraveineuse, ou via sonde nasogastrique (SNG) une fois par jour, dose maximale 6 mg, pendant 10 jours.
Prednisolone	1 mg/kg per os où via SNG une fois par jour, dose maximale 40 mg, pendant 10 jours
Méthylprednisolone	0.8 mg/kg IV une fois par jour, dose maximale 32 mg, pendant 10 jours
Hydrocortisone	Nouveau-nés : 0.5 mg/kg IV deux fois par jour pour 7 jours suivi par 0.5 mg/kg IV une fois /j pour 3 jours ≥1 mois : 1.3 mg/kg IV toutes les 8 heures (dose maximale totale par jour 150 mg)

L'utilisation de Méthylprednisolone dans le contexte de MIS-C est décrite à la section 9.

Les indications d'utilisation des glucocorticoïdes dans une crise d'asthme restent inchangées.

Anti-interleukines (plutôt réservé aux centres tertiaires)

Les données rapportées par les essais cliniques chez l'adulte concernant les Anti-interleukine-1²³⁻²⁵(Anakinra) et Anti-interleukine-6 (Tocilizumab)²⁶⁻²⁷ montrent une diminution de taux de mortalité chez les patients en état critique.

Bien qu'il n'y ait pas de données pédiatriques, un traitement par Anakinra où Tocilizumab **peut être considéré** chez les enfants sévèrement atteints dans un contexte d'hyperinflammation, de signes d'orage de cytokines où en cas de HLH (secondaire).

Il est important de souligner que le traitement par anti-IL-1 (Anakinra) et anti-IL-6 (Tocilizumab) peut être associé avec une augmentation des infections secondaires chez les adultes²⁶ et activer une

tuberculose latente²⁸ (Tocilizumab). Il est hautement recommandé de prélever un Quantiferon/IGRA avant de commencer un traitement immunomodulateur.

Nous nous référons à la littérature pour les indications, les dosages et le mode d'administration. Bien entendu, ce traitement se déroule dans un centre tertiaire après consultation multidisciplinaire avec l'immunologiste, le rhumatologue et l'infectiologue pédiatrique.

Interféron :

Les interférons sont également connus sous le nom d'immunomodulateurs. L'IFN α et l'IFN β ont été testés sous forme d'aérosols chez des patients adultes atteints de la COVID-19. Les études avec ces molécules chez les adultes, ont donné des résultats très variables, le plus grand effet a été observé lorsque le traitement a été débuté à un stade précoce chez les patients à haut risque. L'utilisation chez les enfants n'est pas recommandée, l'administration ne peut être envisagée que dans le cadre d'une étude.

12. Plasma de donneurs convalescents

Le plasma des donneurs guéris du COVID-19 contient des anticorps contre le SARS-CoV-2. Ces anticorps pourraient aider à se débarrasser du virus. Sur ce constat, on pourrait administrer du plasma chez les patients sévèrement atteints du COVID-19 dans le but de diminuer la charge virale du SARS-CoV-2 ainsi que la réponse inflammatoire du patient sévèrement atteint. Les données actuelles sont insuffisantes²⁹⁻³² concernant son bénéfice. Une étude récente n'a trouvé aucune différence significative dans l'état clinique ou la mortalité entre les patients traités par plasma convalescent et ceux qui ont reçu un placebo.⁵⁰

13. Traitements anti-thrombotiques

Il est important de souligner qu'en règle générale^{12,14,16,33-34}, pour les enfants présentant un tableau d'infection à SARS-CoV-2 sans signe de MIS-C, sans augmentation de D-dimères et sans facteurs de risque thrombotique, la prophylaxie anti-thrombotique **n'est pas recommandée**. On favorisera les stratégies non médicamenteuses autant que possible (mobilisation, hydratation suffisante).

Cependant, le Consensus de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis recommande une héparine de bas poids moléculaire 2x/j en prophylaxie chez les enfants présentant des **D-dimères élevés ou des facteurs de risque** pour une thrombose veineuse profonde (obésité, KT veineux central, contraception, etc.)⁴⁷. Les patients présentant un tableau de MIS-C sont déjà traités par l'aspirine et le traitement antithrombotique sera adapté par la suite en fonction du degré de dilatation coronarienne. Un traitement anti-thrombotique pourrait avoir une place chez l'enfant dans un état critique présentant des signes d'hyperinflammation.

On utilisera principalement de l'Enoxaparine en dose prophylactiques avec un suivi de l'antiXa en vallée (soit 4h après l'administration rester entre 0.2 et 0.5U/mL d'antiXa).

Dose de l'Enoxaparine en fonction de l'âge		
	<2 mois	>2 mois
Dose prophylactique	0.75mg/kg /dose 2X/j en SC	0.5mg/kg/dose 2x/j en SC

14. Ventilation

Le dernier consensus présenté par la Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference et la société Européenne des Soins Intensifs Pédiatriques et Néonataux par rapport au SARS-CoV-2 recommandent l'adhésion aux recommandations classiques de ventilation mécanique de l'enfant publiées en 2017⁴³. Des recommandations spécifiques pour le support respiratoire des enfants atteints d'une infection à COVID 19 ont récemment été émises par un panel d'expert⁴⁴.

Le recours à un support ventilatoire devra faire envisager de manière précoce le transfert du patient dans un centre pouvant accueillir des enfants en soins intensifs car la dégradation peut être rapide.

Il convient de monitorer le degré de sévérité de la maladie en suivant les rapport SpO_2/FiO_2 chez les patients traités par oxygène ou ventilation non-invasive et l'index d'oxygénation **OI** (mean airway pressure x FiO_2 x 100 x PaO_2^{-1}) ou **OSI** (mean airway pressure x FiO_2 x SpO_2^{-1}) chez les patients intubés.

Ils recommandent de favoriser la n-CPAP ou n-BiPAP pour la ventilation non invasive. Cela permet de maintenir une pression continue positive plus élevée et donc de recruter plus d'alvéoles et de réduire les shunts. Dans ce cas, il faut préférentiellement utiliser une double tubulure avec des filtres et un masque « non-vented » oro-nasal ou facial. Bien qu'il n'y ait pas de consensus en Belgique, les enfants nécessitant des suppléments d'oxygène sont plus susceptibles de recevoir un High-Flow qu'une n-CPAP ou n-BiPAP dans la plupart des unités pédiatriques ou soins intensifs.

Si un High-Flow est utilisé il convient de surveiller ces enfants de près et tout prévoir pour l'intubation en cas de détérioration. On peut passer à une n-CPAP, n-BiPAP ou intubation si on ne retrouve pas d'amélioration d'oxygénation endéans les 30 à 60 minutes ($SpO_2 > 92\%$ avec une $FiO_2 < 0.6$, préférable ≤ 0.4 ou $SpO_2/FiO_2 < 221$).

Toutes les méthodes ventilatoires actives risquent d'augmenter l'aérosolisation du virus. L'idéal serait d'utiliser ces méthodes dans des chambres à pression négative avec un équipement de protection individuel adapté.

L'intubation doit être effectuée par un expert. Limitez le nombre de personnes présentes, utilisez de préférence un vidéo-laryngoscope. Pré-oxygéner avec un masque et un ballon en utilisant un filtre et une technique à deux pour minimiser les fuites. Une induction à séquence rapide est effectuée et des tubes à ballonnet sont utilisés.

S'il n'y a pas d'amélioration de l'oxygénation, la ventilation est réalisée en position couchée avec recrutement et relaxation des muscles (24-48 heures). Le NO peut être administré en présence d'hypertension pulmonaire. L'HFOV puis l'ECMO doivent également être considérés en cas d'hypoxémie réfractaire dans les PARDS.

Bibliographie :

1. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020. doi:10.1016/s2352-4642(20)30177-2
2. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.007
3. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*. 2020. doi:10.1080/20469047.2020.1781356
4. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. doi:10.15585/mmwr.mm6932e2
5. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020. doi:10.1111/apa.15270
7. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369
8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021680
9. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020. doi:10.1136/bmj.m2094
10. Son et Al., Risk Model Development and Validation for Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease in a North American Population, *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011319
11. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
12. COVID-19 BPTF. Recommandations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19 Belgian Pediatric Covid-19 Task Force 31-03-2020.
13. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020. doi:10.1093/jpids/piaa045
14. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. *Nih*. 2020.
15. RCPCH. Clinical Management of Children Admitted to Hospital with COVID-19.

16. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020. doi:10.1186/s13052-020-00900-w
17. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.07.15.20151852
18. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020. doi:10.1136/bmj.m1849
19. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630
20. Zachariah P, Zachariah P, Johnson CL, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430
21. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc Natl Acad Sci*. 2020. doi:10.1073/pnas.2014441117
22. Chaccour C, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, et al. The sars-cov-2 ivermectin navarra-isglobal trial (saint) to evaluate the potential of ivermectin to reduce covid-19 transmission in low risk, non-severe covid-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol. *Trials*. 2020. doi:10.1186/s13063-020-04421-z
23. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30164-8
24. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2
25. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020. doi:10.1016/j.chom.2020.05.007
26. 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. doi:10.1016/S2665-9913(20)30277-0
27. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol*. 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104380
28. Cuomo G, D'Abrasca V, Iacono D, Pantano I. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017. doi:10.1007/s10067-016-3462-z
29. Li L, Li L, Zhang W, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044

30. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9
31. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
32. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020. doi:10.1136/bmj.m3939
33. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 interim guidance. Internet publication. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (May 2020).
34. Panzeri Carlotti AP de C, de Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics*. 2020. doi:10.6061/CLINICS/2020/E1894
35. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:428–39.
36. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e276–88. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4).
37. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
38. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.17023. Published online September 2, 2020.
39. Yaseen M. Arabi, George P. Chrousos and G. Umberto Meduri. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Int Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06223-y>. Published online October 2020.
40. Hallie C. Prescott; Todd W. Rice. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA* October 6, 2020 Volume 324 (13).
41. Bruno M. Tomazini, Israel S. Maia, Alexandre B. Cavalcanti et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 : The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.17021. Published online September 2, 2020.
42. RECOVERY Trial : <https://www.recoverytrial.net/>
43. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al., section Respiratory Failure of the European Society for, P, Neonatal Intensive, C (2017) Recommendations for mechanical ventilation of critically

- ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC).
Intensive Care Med 43: 1764-1780.
44. <https://espnice-online.org/News/Latest-News/Practice-recommendations-for-managing-children-with-proven-or-suspected-COVID-19>
 45. Peter C Rimensberger, Martin CJ Kneyber, Akash Deep et al. European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Scientific Sections' Collaborative Group. Caring for Critically Ill Children with Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Sep 29. doi: 10.1097/PCC.0000000000002599.
 46. P Zimmerman, N Curtis. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *PIDJ* 2020 ;39 :469-77
 47. Goldenberg et al., Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness, *J Thromb Haemost*. 2020;18:3099-3015
 48. Bram Rochweg, Thomas Agoritsas, François Lamontagne et. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379 | doi: 10.1136/bmj.m3379
 49. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
 50. Simonovich VS, Burgos Pratz LD, Scibona P et al for the PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia *NEJM*, DOI: 10.1056/NEJMoa2031304