**Revue de presse du 27/03/2020**

A situation exceptionnelle : fonctionnement exceptionnel.

Du fait de l’épidémie de COVID-19, la revue de presse est quelque peu différente ce mois-ci.

Nous nous concentrerons sur l’infection au SARS-COV2 et sur les données actuelles de cette infection chez les patients atteints de cancer.

Nous vous avons également joint un rappel des différentes consignes et sources d’information utiles.

J’en profite pour vous souhaiter, à toutes et à tous, bon courage face aux épreuves actuelles et à celles à venir.

Matthieu Delaye

**Participants : Léah Mailly-Giacchetti, Matthieu Delaye**

**Articles sélectionnés :**

**1/ Généralités : « Fiche d’identité du COVID-19 »**

Covid-19, virus à ARN, appartient à la famille des *coronaviridae* tout comme le SARS (épidémie de 2002 avec >8000 infectés et 774 morts dans le monde), et le MERS-CoV (détecté en 2012 responsable de 2494 infecté et 858 morts à l’heure actuelle).

Réservoir : chauve- souris ; hôte l’intermédiaire Pangolin

Transmission: contact, gouttelettes, air (possiblement chez les patients très symptomatiques, graves), oraux-fécale (cas de diarrhée avec virémie positive dans les selles).

R0 : 2.75 en moyenne (pour rappel, R0 de la grippe : 1.4-2 ; R0 15-20)

Incubation : 3 à 7J, jusqu’à 14 jours.

Contagiosité : J-14 à J+14, contagiosité semble moins importante après J7

Durée de vie dans environnement : plastic/acier autour 3J > carton autour 24h > air environ 4h

Diagnostic par : RT-PCR  sur prélèvement naso-pharyngé le plus souvent (diminution de la sensibilté du test du fait de la qualité des prélèvements)

Affinité du virus pour les cellules épithéliales, liaison au récepteur de l’ECA présents en quantité sur l’épithélium respiratoire et sur les entérocytes.

Clinique : anosmie-agueusie brutale sans congestion nasale : signe pathognomonique !!, fièvre, courbature, toux, diarrhée (virémie positive) et vomissement (environ 3% formes révélatrices), dyspnée, DRA, SDRA. Plusieurs tableaux de confusion, PL négative sans virémie.

ATTENTION A L’AGGRAVATION BRUTALE J7-J10 possible.

Surinfections nosocomiale, aspergillaires fréquentes, facteur de gravité chez les patients en réanimation.

Biologie : **lymphopénie profonde notamment des CD4 et CD8,** possible thrombopénie et allongement du TP, augmentation transaminases rare. SAM chez les patients en réa.

Imagerie de Référence : Scanner thoracique (Se 97%) syndrome interstitiel diffus (larges plages verre dépoli (1er signe) distribution périphérique et sous pleurale. Epanchements pleuraux (virémie élevée dans le liquide de ponction++). Pour les formes graves en réanimation, possible bronchectasie enkystée, péricardite (5%).

Possible scanner « positif » chez des patients à RT-PCR négative, il faut considérer ces patients comme COVID positif.

Sources :

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Bi, Y. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, *395*(10224), 565-574.

Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., ... & Han, Y. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, *7*(1), 4.

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... & Lloyd-Smith, J. O. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*.

Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology*, 1-9.

Chaine youtube SRLF, Webinar Pr TIMSIT

Al-Tawfiq, J. A., Al-Homoud, A. H., & Memish, Z. A. (2020). Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel medicine and infectious disease*, 101615

Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... & Diaz, G. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*.

**2) Traitements des patients atteints de COVID-19 :**

On abordera ici les différentes perspectives thérapeutiques. On ne parlera pas de la prise en charge symptomatique en salle et en réanimation (je vous conseille les fiche de l’AJAR et/ou les webinar de la SRLF sur Youtube)

* ***A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, Bin Cao et al. NEJM , March 18***:

Essai contrôlé, randomisé ouvert chez patients confirmés covid positif hospitalisés. (sur la base d’essais in vitro contre le SARS en 2003, essai en cours pr le MersCoV de l’association Lopinavir-Ritonavir avec Ribavirine et Interferon alpha). 199 patients randomisés Lopinavir-Ritonavir + PEC symptomatique versus PEC symptomatique seule. CJP : durée d’amélioration clinique. Critères de jugement secondaires : durée de ventilation invasive, diminution de la charge virale, durée d’hospitalisation. Résultats : Pas de différence significative sur le CJP : durée médiane d’amélioration clinique de 16 jours dans les 2 groupes (HR de 1.31). On observe en revanche un raccourcissement de la durée d’hospitalisation en soin intensif (médiane de 6jours vs 11) sans test statistique... Pas de différences sur la cinétique de diminution de la charge virale. Complications similaires dans les groupes, plus d’effets secondaires digestifs dans le bras testé, plus de défaillance d’organes dans le bras contrôle. Mortalité supérieure aux données épidémiologiques dans cette étude du fait de patient particulièrement grave, par ailleurs une étude en sous-groupe montre une différence de mortalité en défaveur du traitement chez les patients ayant débuté le traitement après 12 jours de symptômes. La question se pose d’étudier le traitement en l’introduisant plus précocement ? Ou bien essayer de l’associer à d’autres antiviraux (comme dans l’étude du MersCoV) ?

* **Remdesivir**:

Prodrogue analogue de l’adénosine, inhibant ARN polymérase et donc entrainant un arrêt de la production de l’ARN viral. Médicament testé initialement dans EBOLA, puis une étude in vitro sur le MersCoV montrait une supériorité du Remdesivir associé à l’interféron beta comparé au Lopinavir-Ritonavir associé à l’interferon Beta. Premier essai de cette molécule chez le premier patient Covid de Washington, permettant une amélioration clinique, cependant introduction du traitement au 7ème jour de symptômes, donc se pose la question d’une amélioration naturelle ou réel efficacité du traitement ? Plusieurs essais randomisés viennent d’ouvrir aux US.

* ***Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial, Gautret et all***:

Le rationnel de l’étude est appuyé par un essai chinois prometteur avec la chloroquine (article à ce jour non publié et introuvable sur les plateformes conventionnelles) et les données anciennes sur l’efficacité *in vitro* de la molécule dans diverses infection virale (SARS, VIH-1 entre autre).

Dans cet essai en ouvert : un bras avec administration d’hydroxychloroquine 200mg+/- azithromycine (en fonction des symptômes et de la gravité clinique).

Un bras contrôle reçoit les soins symptomatiques standards sur un suivi de 14 jours. *A noter que ce bras contrôle est constitué par des patients d’autres centres que celui des patients recevant l’hydroxychloroquine*.

CJP : clearance virale à J6. CJ secondaire: clearance virale en fin d’étude, amélioration clinique, tolérance.

Patients divisés en plusieurs groupes : asymptomatiques, atteintes des voies respiratoires hautes, atteinte des voies respiratoires basses.

PCR réalisé à J0 puis quotidiennement jusqu’à J14.

Inclusion de 42 patients initialement.

Sur les 26 dans le bras hydroxychloroquine 6 sont perdus de vus (Dont 3 transférés en réanimation, 1 décès, et 1 arrêt pour effets indésirables).

A J6 70% patients du bras hydroxychloroquine ont négativé leur PCR (résultats visibles dès j3) versus 12,5% dans le bras controle.

Dans le sous-groupe azithromycine + hydroxychloroquine 100% patients avaient négativé leur PCR.

Ces résultats paraissent encourageant….

Cependant, la méthodologie de l’étude semble bancale : la PCR est non fiables : fluctuante d’un jour à l’autre chez le même patient (problématique quand le critère de jugement est la PCR) et n’est pas réalisée quotidiennement dans le groupe contrôle, le critère de jugement principal n’est pas pertinent  (aucune données de la littérature ne permet d’affirmer une corrélation entre la diminution voire la négativité de la charge virale et l’amélioration clinique des patients) , et les critères de jugement secondaires (notamment cliniques) sont passés sous silence dans la publication, les deux bras ne sont pas comparables (Hôpital de prise en charge différent, âge différent..), l’essai est en ouvert, l’analyse n’est pas en intention de traiter et les patients les plus sévères ou avec des complications ne sont pas inclus dans l’analyse…

Nous ne pouvons conclure sur l’efficacité de ce traitement.

* **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Xu X et al. *Publication en cours***

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l’IL-6 (interleukine responsable de l’inflammation). Rationnel : l’atteinte pulmonaire est en grande partie due à un orage cytokinique inflammatoire, notamment chez les patients jeunes (on peut faire le parallèle avec le syndrome de relargage cytokinique chez les patients traités par CAR-T cells, et dont le traitement fait appel au Tocilizumab).

Dans cet essai monocentrique, retrospectif, en ouvert, non comparatif : les données cliniques/biologiques/radiologiques de 21 patients sévères étaient analysées.

 Il était observé une nette diminution des besoins en oxygène et une amélioration des images scannographiques à J5.

A noter : fièvre et CRP diminuent mais ça n’est pas un critère d’efficacité de ce traitement puisque son mode d’action se fait via les protéines de l’inflammation.

* Un essai randomisé ouvert DISCOVERY européen à 4 bras a débuté depuis Dimanche 20/03/2020 mené par INSERM

**3) Considérations éthiques :**

**Résumé RPMO Ethique réanimation COVID19** : **Enjeux éthiques de l’accès aux soins de réanimation et autres soins critiques (SC) en contexte de pandémie COVID-19** (16 mars 2020)

La question de l’admission ou non en réanimation est centrale dans la crise actuelle.

Ce groupe de travail propose un certain nombre de point pouvant guider la décision.

Un arbre d’aide à la décision est également proposé.

Par ailleurs, il est souligné l’importance du recueil de la volonté du patient et de l’accompagnement du patient quelle que soit la décision prise, notamment via des soins de fin de vie appropriés, au domicile, à l’hôpital ou dans d’autres structures de soins, en permettant au maximum la présence d’un proche.

Il est souligné également l’importance du caractère pluridisciplinaire de ces décisions et l’importance de mise en jeu des comités d’éthiques locaux.

**La SFAP (société française d’accompagnement et de soins palliatifs)** a émis des fiches conseil pour la gestion des symptômes de dyspnée au domicile ou en EHPAD chez les patients dont l’accompagnement de fin de vie se fait dans ces structures.

Elles sont à retrouver sur leur site internet : [SFAP.org](http://www.sfap.org/actualite/outils-et-ressources-soins-palliatifs-et-covid-19)

(<http://www.sfap.org/actualite/outils-et-ressources-soins-palliatifs-et-covid-19>)

**4) SARS-CoV-2 et cancer :**

**Lancet Oncology : Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China, Liang W. et al. (fev 2020)**

Première publication s’intéressant à l’infection par SARS-CoV-2 chez les patients atteints de cancers.

Cohorte de 1590 patients chinois malade du COVID-19.

Parmi eux, 18 étaient atteints de cancer.

Incidence supérieure à l’incidence du cancer dans la population générale, mais s’agissant d’une population très surveillée et étant face à des effectifs faibles, il est difficile de conclure quoi que ce soit sur cette donnée.

Dans cette cohorte, les patients atteints de cancer avaient des atteintes radiologiques plus importante et développaient des formes plus sévères de la maladie (39% vs 8%, p=0,0003)

Les patients ayant reçu un traitement par chirurgie ou chimiothérapie dans le mois précédent, étaient plus à risque d’atteinte sévère.

De plus, la vitesse de détérioration était plus rapide chez les patients atteints de cancer que chez le reste des patients (13 jours vs 43 jours, p<0,0001)

**Haut Conseil de la santé Publique : *groupe de travail* : COVID-19 et Cancers solides : recommandations  (20 mars 2020)**

Un groupe de travail, présidé par le Pr You, propose un certain nombre de recommandations pour la gestion des patients atteints de cancer, au sein de la crise sanitaire actuelle.

Les messages clés sont les suivants :

Les patients atteints de cancers semblent à risque beaucoup plus élevés (4 à 5 fois) de complications respiratoires sévères.

Majoration du risque si chirurgie ou une chimiothérapie dans les semaines qui précèdent.

Il est proposé :

* De prioriser les prises en charge (hospitalière si nécessaire) des patients atteints de cancers :

Priorisation des patients en traitement curatif selon les recommandations classiques, puis les prises en charge non-curatives en début de traitement (1ère ligne) ou chez les patients jeunes < 60 ans et/ou dont l’espérance de vie est supérieure à 5 ans.

* De privilégier les traitements oraux, les administrations à domicile, voire les pauses thérapeutiques chez les patients en traitement non-curatif
* D’interrompre le traitement anti-cancéreux en cas d’infection à COVD-19 (sauf exception)
* De sanctuariser les services d’oncologie et de radiothérapie : pas de patient infecté pour limiter au maximum la contamination aux patients atteints de cancer immuno-déprimés.

**Thesaurus National de Cancerologie digestive : Prise en charge des cancers digestifs en fonction de la situation épidémique au COVID-19 (18 mars 2020)**

Les données (faibles à ce jour) concernant le COVID-19 chez les patients atteints de cancer sont récapitulées ainsi que les essais en cours (1 seul cité)

Des propositions sont faites quant à la gestion des cancers durant l’épidémie actuelle, primitif par primitif et modalité de traitement par modalité de traitement.

Niveau de preuve : avis d’experts.

Globalement, discuter le report des traitements chirurgicaux, privilégier les traitements courts, privilégier les chimiothérapies d’attente, privilégier les traitements oraux.

L’attitude reste relativement proactive, avec, par exemple, un maintien des chimiothérapies chez les patients avec une maladie métastatique dans la plupart des situations.

Il est également précisé des propositions concernant les endoscopies digestives.

Il est dressé une liste de geste endoscopiques considérés comme urgents ou à perte de chance si non réalisés.

Le message est : toute endoscopie qui peut être repoussée de quelques semaines doit l'être dans l'intérêt du patient.

Enfin, concernant la surveillance : report des consultations et des examens d’imagerie à après la période d’épidémie.

Vous trouverez l’article sur le site du TNCD : <https://www.snfge.org/tncd>

**GETUG : recommandations durant l’épidémie de coronavirus :**

Résumé GETUG : ne pas lésiner sur GCSF !!

* Testicule : ne pas différer l’orchidectomie, pas de chimiothérapie adjuvante, éviter Bléomycine à remplacer par Ifosfamide (VIP, nombres de cyles fonction du pronostic), protocole SEMITEP pour séminome stade II, radiothérapie pour les séminomes IIA. Pour les rattrapages, éviter autogreffes sinon sérologies Covid avant intensification
* Prostate : surveillance active à privilégier, différer les traitements radicaux ou radiothérapie par de l’hormonothérapie néo-adjuvante 3 à 6 mois. Pour les formes métastatiques, préférer les hormonothérapies de nouvelle génération, si chimiothérapie nécessaire limiter les corticoïdes associés. Oligométa : différer radiothérapie ou schéma hypofractionné de préférence
* TVIM : ne pas différer cystectomie si possible, si chimiothérapie (néo-adj/1ère ligne) préférer Cisplatine-Gemcitabine plutôt que MVAC, pas de données sur immunothérapie durant la pandémie, si possible différer les traitement…
* Rein : TKI le plus possible

*De nombreux autres articles de recommandations sont disponibles, chaque centre ayant créé des règles selon l’état de l’épidémie dans sa région et adaptées à ses habitudes de fonctionnement.*

*Elles sont disponibles sur le site de chaque hôpital ou institution.*

**3) Rappels des outils à disposition des internes :**

Un certain nombre d’outils sont mis à disposition des internes, pour s’informer et pour trouver les soutiens nécessaires.

- La plupart des ressources sont rassemblées sur la [**plateforme d’information**](https://www.notion.so/InfoCOVID19-2fa73a38b7944cdc9441266d137e8868)mise en place par le syndicats des internes et des jeunes médecins.

(<https://www.notion.so/InfoCOVID19-2fa73a38b7944cdc9441266d137e8868>)

On y trouve notamment une fiche résumée, spéciale internes : pour y accéder c’est juste [**ici**](https://s3.us-west-2.amazonaws.com/secure.notion-static.com/8795ca60-ebeb-4ccc-b0d0-3b5db61fd3f3/Fiche-interne-COVID19_finale.docx.pdf?X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=ASIAT73L2G45F2IOYYVA%2F20200321%2Fus-west-2%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200321T123452Z&X-Amz-Expires=86400&X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEBcaCXVzLXdlc3QtMiJHMEUCIGF1N%2BDXTM6vKcTo6zUKu8H%2BKCmgaJuoaXmySk3EiZ8ZAiEAn4wgEh68IKkA226FiHhFsQkMPW45FrUb9uI5NvtfjEkqtAMIEBAAGgwyNzQ1NjcxNDkzNzAiDLjdlkpPM%2Bth9Qa7DSqRA9J7Kzp%2FYOYxt1bkYBottRX4GSylfLR4F95C27HSdsX7KTJR7aWWZEHmfrUjIYzHZi0ieUQZhbOwa1%2B82FDj4%2BlxZSm391YkZDq%2BnlnWCmYEjprJqYGDOBN30t3vW1YOIvr4J1MMOXVPCrZ9YkdWDbKovKRgxyEYM%2FDmNOrf6EJgZ30FZi%2BZjc62NPNNLDj3yvxvYq%2FeOAPMBBVZ8vHjfS0xP3BfW1lLIcLKwIH4oFFubFNFZc4Nom9%2B6DssLYln8X9s94%2FvrlI0ttfNQthgaJHTAMerJjZxJb5iEzhYB7zeylJtnP6iqHBHJ0ZgbRO6KWxeoXplLEU8hFlMZ%2F2%2B5psVuTwP0ZBoi5tU6VaIjWXq2s452ELrRXkolHBQwZC0jKTr96TX1LNzRGAmdi84Ibxr8oXyNOUg2J%2BZiL0EgFFX2ZO2%2BpP9SwOHPVC2Lw1G2gmbLJrcb6ROQzE6W4z%2FYnzYuQhpYEkAOZjyKHEJ9ULEUAk7y6qRyr%2FkeR9T6pmpOV2Um7O59RGJCvtotMR7n6s5MK7p1vMFOusBOAiVX6rRsRc7Rx8S%2BIyy0lLIOM%2BhT%2Fmiwf56o1iDqxt6fdOROsbZHr4btNmVmuPEFF0Lymg72P7wtutz%2Fd3472siMX4DYAF%2FZijNci%2BCTQ%2FEv4yvauxWPt7vFTnQN9aKNbOYLpg6PUCL4aML7ogLA8YPyMlZuub3DAFHWCyjuBmQol3vbfK%2FqkQVP82DrqOFtULN2XPCrKGIEXo9X1qu%2FEi4rQVwA4jxsrR%2FB2AfAVcPNQJ%2Fgp1MDniWinqurZWBLm9T%2BKtFztydWBetUUjg8FQgbP3vkPpboBKa%2BKXsK6D6B%2FDjwhZEXFDytg%3D%3D&X-Amz-Signature=fd588d57a763afcd3e94a22598f1b9c14594ec9c8b1c538a775c4a0410479137&X-Amz-SignedHeaders=host&response-content-disposition=filename%20%3D%22Fiche-interne-COVID19%2520finale.docx.pdf%22)

- Un certain nombre de décisions ont été prises par les instances pour organiser le rôle des internes durant cette crise sanitaire. Elles sont[**récapitulées par l’ISNI sur leur site**](https://isni.fr/disposition-relatives-aux-internes-covid-19-instruction-ministerielle/?fbclid=IwAR0NhIjZR5Mm_CJ9vUFSXy-RWxBiJH7fJFITGpRd7VyXCIQ2LBTqf1B8O2Y)

**(**<https://isni.fr/disposition-relatives-aux-internes-covid-19-instruction-ministerielle/?fbclid=IwAR0NhIjZR5Mm_CJ9vUFSXy-RWxBiJH7fJFITGpRd7VyXCIQ2LBTqf1B8O2Y>)

- Dans ces situations difficiles, tant sur le plan de la charge de travail que sur le plan humain n’hésitez pas à demander du soutien :

* Vous pouvez exercer un [droit au retrait](https://www.notion.so/Pr-vention-des-risques-psychosociaux-57bb61233a4144919941f115f8cc1732), en cas de symptômes d’épuisement par exemple
* Des comités d’éthique se mettent en place dans les établissements pour les situations éthiquement difficiles, n’hésitez pas à vous rapprocher d’eux.

Leur mise en place répond aux propositions du CCNE :

<https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/reponse_ccne_-_covid-19_def.pdf>

* Des structures de soutien se mettent en place région par région, n’hésitez pas à les solliciter.
* Pour l’île de France, nos collègues internes en psychiatrie ont renforcé le système SOSSIHP. N’hésitez pas à les joindre en cas de besoin.