

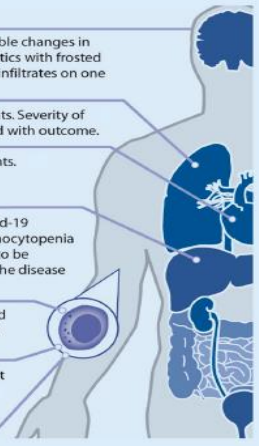
BIBLIOGRAPHIE RECHERCHE COVID 19 #5

1^{ER} AVRIL 2020

REDIGE PAR LE PR ANNE-CLAUDE CREMIEUX HOPITAL SAINT LOUIS

JOURNAL AUTEUR	TITRE	PRINCIPALE QUESTION	POINTS CLES
Clinical Infectious Diseases Mars 26 (Chan J F-Woo)	Simulation of the clinical and pathological manifestations of COVID-19 in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility	Reproduire un modèle chez petit animal qui permet des études physiopathologiques et thérapeutiques (il existe un modèle macaque utilisé pour études vaccinales)	Ces chercheurs de Hong-Kong ont réussi à mettre au point un modèle très intéressant de COVID-19 chez le hamster qui possède des récepteurs cellulaires ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) au RBD (receptor-binding domain) de la Spike protéine du virus. Les hamster font une pneumonie qui guérit spontanément en 14 j avec une charge virale importante au niv nasal, pulmonaire et intestinal et développent des AC neutralisants à partir de J7. A noter une atteinte du myocarde histo mais sans présence de virus. Transmission au hamster sain de la même cage. On attend la suite (étude thérapeutique ++).
Clin Infect Dis 28 march 2020	Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019	Intérêt de la sérologie associée à la PCR pour améliorer le diagnostic de Covid-19 (AC anti receptor binding domain (RBD) de la Spike protein ; Kits ELISA commercialisé)	Etude sur 173 patients qui montre que les Anticorps totaux, les IgM et IGG apparaissent avec une médiane de 11, 12 et 14 jours et avec des taux de séroconversion de 93%, 82% et 64%. Pendant ce temps la CV baisse de 66% avant J7 à 46% entre J15 et J39. Donc d'après les auteurs l'association PCR + Sérologie permettra un diagnostic plus sensible que la PCR seule. On note la encore des CV persistantes assez longtemps dans arbre respiratoire. Des titres élevés d'AC

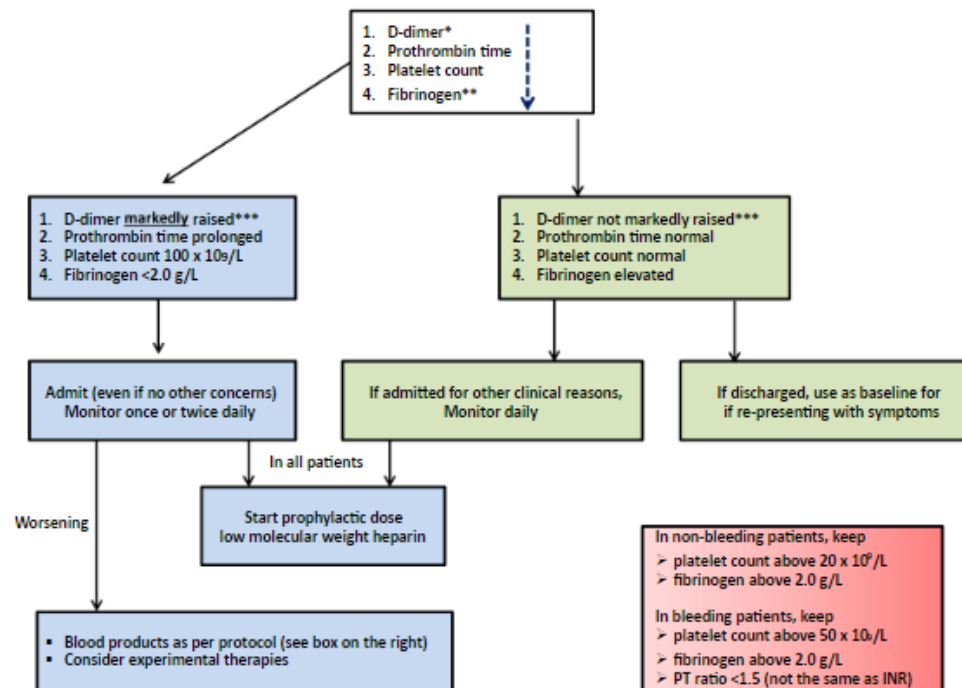
			<p>sont associés aux classifications plus sévères. Attention l'étude ci-dessous est moins enthousiaste sur l'intérêt diagnostique en phase aigue de la sérologie (technique différente ?)</p>
<p>medRxiv preprint March 24, 2020 (Tan, W)</p>	<p>Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19 (Chongqing, Chine)</p>	<p>Evolution de la charge virale (CV) dans les prélèvements nasal-pharyngés (NP), crachat (C), Selles (S) et des AC anti nucléo-capside (NP)</p> <p>(Etude prospective chez 67 pts PCR+ dt 29 (43%) sévères. 67% sous O₂. Et enfin <50% sous AB !)</p>	<p>Plusieurs confirmations et nouveaux messages ++</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Max du portage viral la 1ere semaine des symptômes 2- Portage viral Médian/Max plus prolongé dans Crachats (19j/37) et Selles (18j/26) que NP (12j/38) ++ 3-Portage viral plus prolongé chez pts sévères (23j vs 20j) 4- Par contre urine et sang rarement + (<20% des pts) et de façon ponctuelle 5- Les AC anti IgM et IgG (NP) apparaissent tardivement (18 à 21 j) et de façon inconstante. Les plus fort taux sont observés chez pts sévères (portage viral + prolongé) <p>En pratique, encore une étude bien faite qui rappelle que le portage viral dépasse 14j en particulier crachats et selles et pts sévères et que les AC anti NP ne seront pas utile au dg en phase aigue. Si prélèvements NP négatifs et forte suspicion clinique, penser aux Crachats et Selles.</p>

<p>Anaesthetist (english version) On line 24 march 20 (Thomas-Rüddel D)</p>	<p>COVID-19 update for anesthesiologists and intensivists March 2020 https://doi.org/10.1007/s00101-020-00758-x</p>	<p>Revue de synthèse (jolis schémas)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Findings</th> <th>Frequency</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Imaging – lungs</td> <td></td> <td>In thoracic X-ray no detectable changes in 40% of patients. CT-diagnostics with frosted glass-like changes, but also infiltrates on one or both sides.</td> </tr> <tr> <td>Hypersensitive troponin</td> <td>Increase in up to 12% of cases</td> <td>More frequent in ICU patients. Severity of myocardial injury associated with outcome.</td> </tr> <tr> <td>ASAT/ALAT (aspartate or alanine amino-transferase)</td> <td>Increase in 22–38% of cases</td> <td>More frequent in ICU patients. Significance unclear.</td> </tr> <tr> <td>Lymphocytopenia</td> <td>In 32–83% of cases</td> <td>Occurs frequently with Covid-19 infections. Severity of lymphocytopenia and lacking recovery seem to be associated with severity of the disease and outcome.</td> </tr> <tr> <td>Lactate dehydrogenase (LDH)</td> <td>Increase in 21–76% of cases</td> <td>Level seems to be associated with severity of disease and outcome.</td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin (PCT)</td> <td>Relevant increase in less than 10% of cases</td> <td>PCT-increase apparently not obligatory in COVID. Might hint at co-infection.</td> </tr> </tbody> </table> 	Findings	Frequency	Comment	Imaging – lungs		In thoracic X-ray no detectable changes in 40% of patients. CT-diagnostics with frosted glass-like changes, but also infiltrates on one or both sides.	Hypersensitive troponin	Increase in up to 12% of cases	More frequent in ICU patients. Severity of myocardial injury associated with outcome.	ASAT/ALAT (aspartate or alanine amino-transferase)	Increase in 22–38% of cases	More frequent in ICU patients. Significance unclear.	Lymphocytopenia	In 32–83% of cases	Occurs frequently with Covid-19 infections. Severity of lymphocytopenia and lacking recovery seem to be associated with severity of the disease and outcome.	Lactate dehydrogenase (LDH)	Increase in 21–76% of cases	Level seems to be associated with severity of disease and outcome.	Procalcitonin (PCT)	Relevant increase in less than 10% of cases	PCT-increase apparently not obligatory in COVID. Might hint at co-infection.
Findings	Frequency	Comment																						
Imaging – lungs		In thoracic X-ray no detectable changes in 40% of patients. CT-diagnostics with frosted glass-like changes, but also infiltrates on one or both sides.																						
Hypersensitive troponin	Increase in up to 12% of cases	More frequent in ICU patients. Severity of myocardial injury associated with outcome.																						
ASAT/ALAT (aspartate or alanine amino-transferase)	Increase in 22–38% of cases	More frequent in ICU patients. Significance unclear.																						
Lymphocytopenia	In 32–83% of cases	Occurs frequently with Covid-19 infections. Severity of lymphocytopenia and lacking recovery seem to be associated with severity of the disease and outcome.																						
Lactate dehydrogenase (LDH)	Increase in 21–76% of cases	Level seems to be associated with severity of disease and outcome.																						
Procalcitonin (PCT)	Relevant increase in less than 10% of cases	PCT-increase apparently not obligatory in COVID. Might hint at co-infection.																						
<p>Circulation epub March 2020 (Vardeny O)</p>	<p>Applying the Lessons of Influenza to Coronavirus During a Time of Uncertainty (Pr C Spaulding, HEGP)</p>	<p>Revue courte et bien faite des interactions entre COVID et système cardio- vasculaire</p>	<p><u>Mortalité COVID augmentée</u> si ATCD HTA ou maladies cardiovasculaires ; <u>Mécanisme ?</u> Probable diminution de l'immunité chez les patients CV ; <u>Attention aux traitements qui augmentent QT (chloroquine/HCQ et azithromycine)</u> : risque de mort subite <u>Poursuive le traitement de prévention secondaire</u> <u>Limiter les hospitalisations</u> pour réduire risque d'infection</p>																					
<p>New England J Med March 30, 2020 (Vaduganathan M.)</p>	<p>Renin–Angiotensin– Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 (Pr M. Azizi, HEGP)</p>	<p>Revue de synthèse sur le sujet</p>	<p>Bien que l'âge soit le facteur prédictif majeur de DC, l'HTA pourrait être un FDR indépendant. L'ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) dégrade l'angiotensine 2 (et 1) en angiotensine agissant comme un inhibiteur du SRAA (système rénine angiotensine aldostérone) <u>et il est un récepteur de l'entrée du SARS-CoV</u>. L'influence des IEC et ARAlI sur l'expression de l'ACE2 apparaît non uniforme. A ce stade, bien qu'il existe une incertitude, l'auteur et les sociétés savantes aux USA recommandent de ne pas arrêter ces TT chez les patients à risque ou suspects de Covid-19. (Id. Patel</p>																					

JAMA revue N°3 ;
 Le même message apparaît dans Hypertension. 2020;75:00-00 (Danser AJH) et dans des pls Lettres à l'Editeur du Lancet Respir Med datées du 26 mars (Lo KB, Tignanelli C) en réponse a l'article de Fang (Lancet Respir Med 11 march) qui avait suggéré que IEC et ARAlI pouvait être un facteur aggravant le Covid-19)

J Thromb Hemost.
 2020
 (Jecko Thachil)


ISTH interim guidance
 on recognition and
 management of
 coagulopathy in
 COVID-19
 (Pr D. Smadja, HGEP)



Un taux de D-dimères élevés ($\geq 500 \text{ ng/mL}$), un TP et un TCA perturbés à l'admission apparaissent des facteurs associé au décès. Traitement par HBPM à dose préventive chez tous les patients (y compris les malades non critiques) qui nécessitent une

		hospitalisation pour une infection à COVID-19, en l'absence de toute contre-indication.	
<p>Société Espagnole de pathologie digestive (SEPD) Et Association espagnole de gastroentérologie (AEG) March 2020 (Perez et al)</p>	<p>Recommendations by the SEPD and AEG, both in general and on the operation of gastrointestinal endoscopy and gastroenterology units, concerning the current SARS-CoV-2 pandemic (Dr C Cellier, HEGP)</p>	<p>Comment protéger les patients et les professionnels de santé du risque d'infection et maintenir l'activité en endoscopie digestive ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reporter toutes les endoscopies non urgentes - Maintenir l'endoscopie si haute risque de cancer, ou si urgentes - Reporter de 30 jours les endoscopies non urgentes chez les patients avec fièvre ou symptômes d'infection respiratoire survenus dans les 15 jours. - Si patient avec SARS-CoV 2 infection suspectée ou confirmée : endoscopie que si urgente - Minimiser le nombre de personnel soignant dans les salles d'endoscopie - idéalement, salle dédiée pour les patients CoV 2 + - Procédure de désinfection classique des endoscopes - Désinfection de toutes les surfaces et matériels en contact avec le patient après chaque endoscopie
<p>Diseases of the Colon & Rectum March 2020 View point (Pellino et al)</p>	<p>How COVID-19 Outbreak Is Impacting Colorectal Cancer Patients in Italy: A Long Shadow Beyond Infection (Dr C Cellier, HEGP)</p>	<p>Les dommages collatéraux de la pandémie sur les pts avec K colorectal</p>	<p>L'espérance de vie chez les patients avec un cancer colorectal (CCR) est moins importante si le traitement commence plus de 90 jours après le diagnostic. L'auteur alerte sur le risque de retard diagnostique et thérapeutique, notamment le délai d'attente pour la chirurgie chez les patients opérables.</p>

<p>Journal Microb Immunol Infection March 2020 (Wu D)</p>	<p>TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib (Pr E Tartour, HEGP)</p>	<p>Rôle de l'IL-17 dans la physiopathologie des lésions pulmonaires du SRAS-Cov2 ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Un nombre élevé de TH17 une sous-population de lymphocytes T CD4 + a été trouvé dans le COVID-19 sévère - TH17 produit IL-17, GM-CSF et induit G-CSF (qui recrutent des neutrophiles) et des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNFa, IL-1b). - IL-17 peut entraîner des lésions pulmonaires comme observé dans H1N1 (Li C Cell Res 2012) - Un inhibiteur de Jak 2 (Fedratinib utilisé pour L. myéloïde) bloque l'induction de l'IL-17 et du GM-CSF: cible potentielle ?
<p>Clin Inf Dis March 12, 2020 (Qin C)</p>	<p>Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China (Pr E Tartour, HEGP)</p>	<p>Profil immunitaire et profil cellulaire de 452 pts (âge médian 58 ans) dt 286 patients sévères COVID-19 (Wuhan)</p>	<p>Les pts sévères ont un rapport neutrophile/lympho, une CRP et des cytokines inflammatoires (IL-2Ra soluble, IL-6, IL-8, IL-10, TNFa) plus élevés. Les lymphocytes, les cellules T (CD4 et CD8), les regulatory T cells, les monocytes, les éosinophiles et les basophiles sont plus bas chez les cas sévères. Limite de l'étude : Co-infection bactérienne non éliminée.</p> <p>Conclusion : L'immunité innée (neutrophiles, cytokines ..) est exacerbée et l'immunité adaptative (Tcells) qui contrôle normalement la réplication virale et l'inflammation est très diminuée. La stratégie thérapeutique actuelle cible l'immunité innée (anti-cytokines). Quid de traitement pour réactiver et amplifier la réponse LT anti-virale (anti-PD-1 ?).</p>
<p>Morbidity and Mortality Weekly Report (Moriarty LF)</p>	<p>Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020</p>	<p>L'étude de la diffusion du virus sur les bateaux de croisières est une opportunité pour mieux connaître les</p>	<p>Dans ce rapport du CDC sur l'épidémie de Covid-19 sur les bateaux Diamond Princess et Grand Princess, on peut retenir trois informations intéressantes dans ce qu'il faut considérer comme des situations quasi expérimentales.</p> <p>I) Le taux de formes sévères est de 9,7 % et le taux de létalité est de 1,3 %. II) 46,5 % des malades testés positifs étaient</p>

	(W Dab, Pr émérite au Cnam)	caractéristiques épidémiologiques	asymptomatiques au moment du dépistage systématique et 17.9% n'ont jamais développé de symptômes III) Le virus a été retrouvé sur différentes surfaces dans les cabines jusqu'à 17 jours après l'évacuation des bateaux (avant nettoyage).
Imperial College COVID-19 Response Team 30 March 2020 (Flaxman S)	Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries	Impact des mesures de confinement mises en place en Europe 	<u>Modélisation</u> de l'impact des mesures de confinement basée sur l'évolution des DC qui permet par recalcul d'estimer le nombre « réel » de contaminations (sous estimé par les déclarations en raison des f. asymptom. et manque de tests). <u>Résultats au 31/03/2020</u> : impact substantiel ++ En Italie (1 ^{er} pays « confiné » 11 mars), le R0 serait passé de de >3 à ≈ 1 (ce qu'observe les épidémio italiens !); 10% pop serait infectée et 38,000 [13,000 - 84,000] DC évités. Sur 11 pays européens 59,000 [21,000 - 120,000] DC évités. Bref il faut tenir +++ Ca marche sur les observations de terrain ou modélisation

<p>Intensive Care Med 28/03/2020 (Alhazzani W)</p>	<p>Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Pr M Wolff, Hôpital St Anne)</p>	<p>54 « statements » (dt 39 de niveau « faible ») sur la prise en charge des patients Covid+ en réanimation, selon l'approche GRADE (hygiène, ventilation, circulatoire, traitements...) Exemple : tableau ARDS</p>	<p>COVID-19 with mild ARDS</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Do: Vt 4-8 ml/kg and $P_{plat} < 30$ cm H_2O ✓ Do: Investigate for bacterial infection ✓ Do: Target SpO₂ 92% - 96% ⚠ CONSIDER: Conservative fluid strategy ⚠ CONSIDER: Empiric antibiotics 🤔 Uncertain: Systematic corticosteroids <p>COVID-19 with Mod to Severe ARDS</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ CONSIDER: Higher PEEP ⚠ CONSIDER: NMBA boluses to facilitate ventilation targets ⚠ CONSIDER: if PEEP responsive Traditional Recruitment maneuvers ⚠ CONSIDER: Prone ventilation 12-16 h ⚠ CONSIDER: if proning, high $P_{P_{tit}}$, asynchrony NMBA infusion for 24 h 🚫 Don't do: Staircase Recruitment maneuvers ⚠ CONSIDER: Short course of systemic corticosteroids 🤔 Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6 <p>Rescue/Adjunctive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> 🤔 Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6 ⚠ CONSIDER: if proning, high $P_{P_{tit}}$, asynchrony NMBA infusion for 24 h ⚠ CONSIDER: Prone ventilation 12-16 h ⚠ CONSIDER: STOP if no quick response A trial of inhaled Nitric Oxide ⚠ CONSIDER: follow local criteria for ECMO V-V ECMO or referral to ECMO center <p>Fig. 3 Summary of recommendations on the management of patients with COVID-19 and ARDS</p>
<p>Am J Resp Dis and Crit Care Med Gattinoni L</p>	<p>Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome" (Pr M Wolff, Hôpital St Anne)</p>	<p>Un SDRA oui mais....</p>	<p>Luciano Gattinoni explique, à partir de l'expérience italienne les particularités du SDRA au cours de l'infection par le Covid-19 à savoir une dissociation entre une compliance relativement conservée et une hypoxémie intense, constatation quasiment unique en son genre au cours du SDRA. Il existe une hyperperfusion majeure de zones non ventilés. La Pression Expiratoire Positive (PEP) élevée s'accompagne souvent d'effets hémodynamiques délétères et le décubitus ventral (DV) a souvent un effet modeste. La conclusion est une PEP la plus basse possible et une ventilation « douce » et... patience</p>

<p>Diffusion AP-HP du 31/03 M. Schmidt</p>	<p>Registre REVA – Étude COVID-ICU (Pr M Wolff, Hôpital St Anne)</p>	<p>Premières données préliminaires (encore non publiées) en réanimation en France)</p>	<p>857 patients dans 63 centres dont 76% d'hommes, âge moyen 62 ans, Poids : 88 kg ± 21, taille 171 cm ± 1, Co-morbidités : cardiovasculaires : 62%, diabète : 24%, respiratoire : 21%, très peu d'immunodéprimés. Date des premiers symptômes avant admission en réanimation : 8 jr ± 4 Score IGS2 : 41±19 Score SOFA : 6±4 Ventilation non invasive : 5% ; Ventilation mécanique invasive : 80% ; ECMO : 10%, Décubitus ventral : 52%, catécholamine : 47%, dialyse : 17% Sur les 85 « sortis » de réanimation, 54% de décès</p>
--	--	--	--