

ajpo2

Association des Jeunes Pneumologues

Newsletter Novembre - Décembre 2020

Farah Mesli, Pascal Wang

Inscriptions AJPO2 2021

Les [inscriptions pour l'année 2021](#) sont de nouveaux ouvertes !

Elles sont ouvertes à tous les internes et FFI, et aux pneumologues de moins de 35 ans (CCA, assistants, PH, libéraux, etc...)

AJPO2	PNEUMOBX	BRONCHIOLE	ALVEOLE
Abonnement à la Revue des Maladies Respiratoires	✓		
Remboursement du CPLF	✓	✓	
Magazine Infos Respiration	✓	✓	
Membre European Respiratory Society	✓	✓	✓
Tarif « interne » pour le Congrès de Pneumologie de Langue Française	✓	✓	✓
Membre de la Société de Pneumologie de Langue Française	✓	✓	✓
Membre AJPO2 et AJRR	✓	✓	✓

Pour les internes/FFI :

→ **PNEUMOBX : 60 €**

→ Bronchiole : 50 €

→ Alvéole : 40 €



Pour les pneumologues de moins de 35 ans (libéraux, CCA, assistants, PH) :

→ tarif UNIQUE à 100 €

FIN DES INSCRIPTIONS LE 15 FEVRIER 2021 !

Cette inscription donne droit au remboursement pour le CPLF 2022 !

NB : N'oubliez pas de vous inscrire au e-CPLF 2021 avec le **code adhérent AJPO2**, le prix d'entrée de 25€ vous sera remboursé à postériori et en totalité !



Société de Pneumologie de Langue Française



Comme tout événement public en cette période de crise, la SPLF a dû s'adapter aux nouvelles règles sanitaires. Il a été donc décidé que le 25^{ième} CPLF sera réalisé en distanciel mais restera tout aussi interactif !

→ Réserver donc votre du **vendredi 29 janvier 2021** pour **le e-CPLF 2021**

En plus des sessions scientifiques qui traiteront de l'actualité, des ateliers et des symposia seront diffusés en **direct** et en **multi canal**.

Les communications orales et les posters auront **une place dédiée lors de sessions spécifiques**.

Pour ne rien rater, tout le contenu sera disponible après l'événement **en rediffusion** et les cours de perfectionnement seront transformés en **format E-Learning**.

Le programme définitif sera finalisé **dans quelques jours**, donc rester aux aguets !!

Plus que jamais, nous comptons sur votre soutien pour aider la SPLF à faire de cette événement inédit, un succès.

Votre inscription est donc essentielle et un tarif très attractif a été développé.

Bloquez dès à présent votre journée du 29 janvier 2021 !

Application VitalAire

Cela fait maintenant près de 5 ans que VitalAire accompagne les professionnels de santé dans la formation (PPC & VNI) avec son programme **VitalMed**.

En complément, se rajoute désormais un **nouvel outil digital** qui permet d'accompagner les internes dans leur activité quotidienne avec de l'actualité, des informations machines PPC, VNI et O2, des calculateurs médicaux, des évènements, de la littérature...

TÉLÉCHARGEZ VITE L'APPLICATION VITALAIRE RESPIRATOIRE !

FIL D'ACTUALITÉS
Visualiser les dernières actualités ou mises à jour de l'application : dates congrès, articles scientifiques, nouveautés

MATÉRIEL
Consulter les informations sur les machines : déverrouillages des VNI et PPC, choisir une source d'O2 et connaître son autonomie

CALCULATEUR MÉDICAL
Réaliser des calculs du quotidien : Test de marche, objectif de volume courant, Stop Bang...

CONTACT
En un clic ! Je contacte VitalAire par mail ou téléphone

CONGRÈS ET FORMATIONS
Connaître le lieu, la date et le programme des principaux évènements, congrès ou formations VitalAire

LIBRAIRIE
Accéder aux outils pratiques ou d'actualité : cas cliniques interactifs, guide de la ventilation, documents pratiques, liens utiles, vidéos...

OFFRES D'EMPLOIS
Consulter les offres d'emplois et/ou déposer une annonce (sur l'AJPO2, CPHG et SFRMS)

Disponibles sur Google play et App Store

Contactez votre interlocuteur VitalAire pour obtenir un code de déverrouillage

N°Cristal 0 969 369 004
APPEL NON SURTAXÉ

Pour l'avoir testé personnellement, c'est une **excellente** application, **très intuitive**, qui réunit tous les utilitaires de la vie médicale courante (classification TNM, calcul de DFG, paramétrage de la VNI ...) et tout ceci dans une seule application. **A télécharger sans hésiter 😊 !**

COVID 19 : ROUND 2

Un point récapitulatif sur les notions essentielles concernant la prise en charge du COVID 19 en salle conventionnelle, voici les sources pour ceux qui veulent approfondir :



- « Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimations des patients infectés à SARS-CoV 2 » par SRLF-SFAR-GFRUP-SPILF-SPLF, SFMU
- « Recommandations de prise en charge thérapeutique des patients COVID+ hospitalisés à l'AP-HP (hors service de réanimation) » par l'équipe de l'AP-HP
- « Scientific update on Covid- 19, Octobre 13th 2020 » par COREB mission nationale et REACTing INSERM
- « Pandémie Covid-19 : où en est-on ? » Pr Éric Caumes (APHP- Maladie Infectieuse La Pitié Salpêtrière) et Pr Daniel Lévy – Brühl (Épidémiologiste Santé Publique France)

ÉPIDÉMIOLOGIE – VIROLOGIE

Sites pour MAJ : [Santé publique France](#) ; [Johns Hopkins University](#) ; [OMS](#)

Quelques chiffres

- **Au 5 décembre 2020 :**
 - **Plus de 1,5 M de décès.**
 - **Les plus touchés :** USA (279 300), Brésil (175 900) et Inde (139 700)
 - **En France (3^{ème} pays UE le plus touché) :** **2 321 703 cas** dont **54 859 décès** (en bleu : incidence : >100/100 000hab)



Incubation-Transmission

- **Période d'incubation : 2 à 14 jours (moy ~5 jours)**
- **Fréquence des formes asymptomatiques : ~ 30%**
- **Transmission GOUTTELETTE et CONTACT principalement ++**
- **Mais transmission par aérosol au-delà de la transmission gouttelettes (1à 2 m) établie** mais contribution difficile à quantifier (dépend de nombreux autres facteurs).
- **3 grands groupes :** 80% de forme **bénigne** ou peu sévère, 15% forme **sévère** (nécessite O2) et 5% en **réanimation (létalité de 20 – 35%)**
- **RISQUE DE DÉCÈS : 0,5 %** (rapporté aux PCR >0 et/ou sérologies >0)

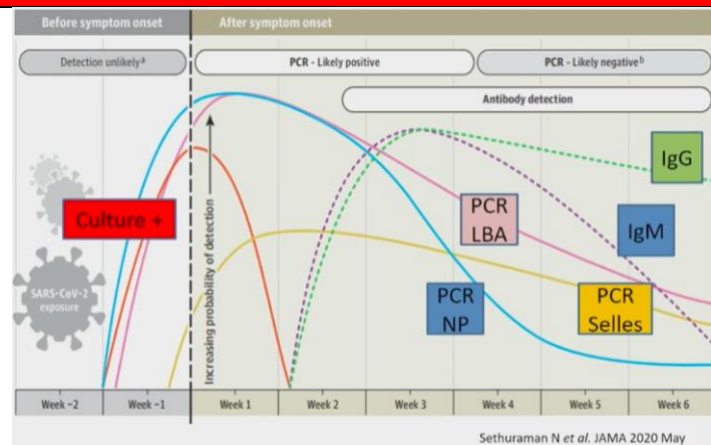
Infectiosité

- Excrétion virale débute **plusieurs jours avant J1 des signes** mais **transmissibilité considérée à partir de J-2**
- Durée de la **positivité de la RT-PCR (en moyenne entre 15 et 25 jours, mais cela peut aller jusqu'à plusieurs mois après)** bien **plus longue** que la durée de l'infectiosité
- Contrastant avec négativité des cultures virales : **entre 8 et 10 jours** après le début des symptômes pour les formes non hospitalisées
→ D'où ISOLEMENT RAMENE A J7 DU DEBUT DES SYMPTOMES
- Pas de différence mise en évidence concernant la charge virale des personnes symptomatiques, pré-symptomatiques et asymptomatique.

Virologie

POINTS CLEFS

- La **RT PCR** se **positive avant le début des symptômes et est maximum au début des signes** (= période la plus infectante)
- La **sérologie** commence à se **positiver à S1 du début des symptômes**
- La **durée de l'immunisation est encore inconnue** (mais les titres d'Ac semblent rester stable pendant les 3-4ers mois)
- **Pas de protection croisée** entre les différentes souches de coronavirus saisonniers et le SARS COV 2 (Sermet-Gaudelis, preprint)



➤ **6 cas documentés (1 USA, Belgique, Équateur, Hong Kong et 2 en Inde) dans la littérature :**

- Plutôt **jeune** (25-52 ans), **non immunodéprimé**
- Majorité de formes symptomatiques aux 1^{er} épisodes (4/6)
- **Délai de réinfection : 48 à 142 jours entre les 2**
- **AUCUN EVENEMENT DE TRANSMISSION SECONDAIRE DETECTE A PARTIR DE CES CAS**
- **Point faible** : le séquençage de ces virus n'a pas été réalisé donc difficile de dire s'il s'agit bien de 2 virus différents ou d'un seul même virus quiescent



CLINIQUE

➤ **Pic de transmission : J-1 début des symptômes...**

➤ **Comorbidités à formes de risques graves** : sujet âgé, surpoids, diabète, HTA, Insuffisance rénale chronique, AVC, cardiopathie ischémique.

➤ **Symptômes (méta analyse chinoise de 56 000 cas) :**

- **Fièvre (88%)**
- **Toux sèche (68%)**
- **Anosmie (57%), Agueusie (46%)**
- **Fatigue (38%)**
- Expectorations (33%)
- Dyspnée (19%)
- Entre 3 – 15% : Myalgies (15%), Céphalées (14%), Frissons (11%), Nausées (5%), Rhinite (5%), Diarrhée (4%)

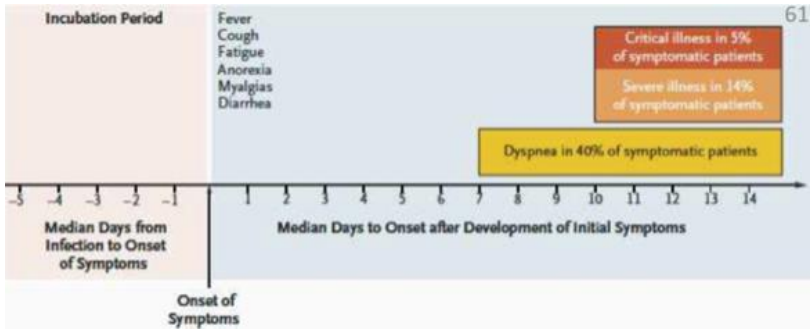


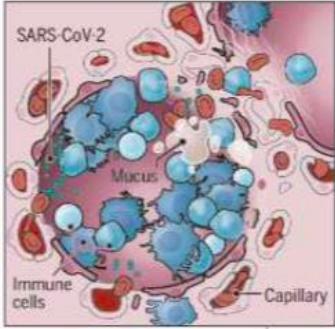
Tableau clinique +/- défaillances d'organes

An invader's impact

In serious cases, SARS-CoV-2 lands in the lungs and can do deep damage there. But the virus, or the body's response to it, can injure many other organs. Scientists are just beginning to probe the scope and nature of that harm.

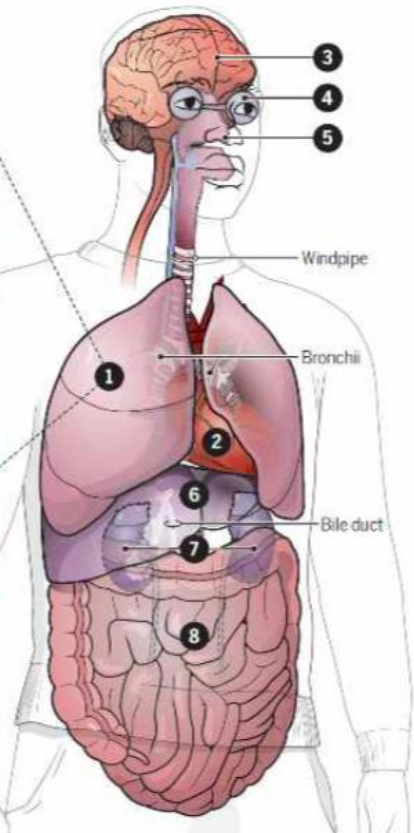
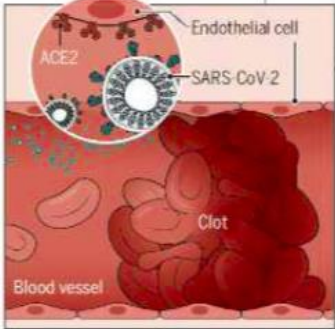
1 Lungs

A cross section shows immune cells crowding an inflamed alveolus, or air sac, whose walls break down during attack by the virus, diminishing oxygen uptake. Patients cough, fevers rise, and breathing becomes labored.



2 Heart and blood vessels

The virus (teal) enters cells, likely including those lining blood vessels, by binding to angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the cell surface. Infection can also promote blood clots, heart attacks, and cardiac inflammation.



3 Brain

Some COVID-19 patients have strokes, seizures, confusion, and brain inflammation. Doctors are trying to understand which are directly caused by the virus.

4 Eyes

Conjunctivitis, inflammation of the membrane that lines the front of the eye and inner eyelid, is more common in the sickest patients.

5 Nose

Some patients lose their sense of smell. Scientists speculate that the virus may move up the nose's nerve endings and damage cells.

6 Liver

Up to half of hospitalized patients have enzyme levels that signal a struggling liver. An immune system in overdrive and drugs given to fight the virus may be causing the damage.

7 Kidneys

Kidney damage is common in severe cases and makes death more likely. The virus may attack the kidneys directly, or kidney failure may be part of whole-body events like plummeting blood pressure.

8 Intestines

Patient reports and biopsy data suggest the virus can infect the lower gastrointestinal tract, which is rich in ACE2 receptors. Some 20% or more of patients have diarrhea.



Paraclinique		PCR	Sérologie	Antigénique
	Cible	ARN viral	Ac (IgM, IgG)	Ag viral
	Site prélèvement	Nasopharyngé (NP) Salivaire	Sang ou goutte au doigt pour les tests de diagnostics rapide (TDR)	Nasopharyngé Salivaire
	Délai résultat	1h40 à 48-72 h	Qlq mins (TDR) à X jours	< 30 minutes
	Sensibilité	60-70 % si NP >90% si LBA	60-95%	50%

Quelques précisions sur les examens paracliniques
+++

> La PCR nasopharyngé **se négative plus vite que la PCR du LBA** (car le virus se propage vers les VAI)
> Le virus est excrété **dans les selles mais sous forme inactive** → Permet études épidémiologiques

> Les tests salivaires selon le rapport de la HAS du 18/09 : « LA HAS est favorable à leur recours et leur remboursement, en l’orientant de préférence **vers les personnes symptomatiques pour lesquelles le prélèvement NP est difficile voire impossible**. En revanche, elle ne les recommande pas pour les personnes asymptomatiques, chez qui ils sont très peu performant »

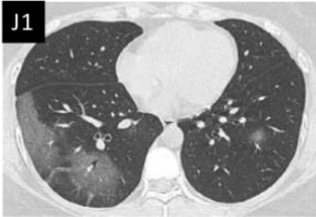
> La détection d’IgM et/ou IgG est optimale chez tous les patients à **partir de J15 avec un taux d’Ac plus important pour les patients symptomatiques**

> La place du TDR reste à être **déterminer dans le diagnostic**


> Les tests antigéniques au vu de leur faible sensibilité n’ont de **valeur que si positif** (intérêt dans le tri au SAU au vu de leur rapidité ++)

Le GOLD standard reste la RT PCR et la sérologie a une place surtout dans le suivi épidémiologique et le rattrapage des personnes ayant eu une RT-PCT négatif.

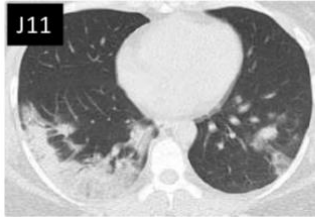
Systématique chez patient COVID hospitalisé ++ : **GOLD standard (diagnostic, pronostic et évolution)**



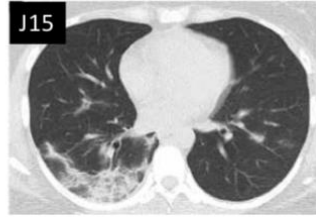
J1




J5



J11



J15



TIME

> **Indications (pratiques à l’AP HP) :**

- Il n’y **pas lieu de réaliser** un scanner thoracique pour un patient COVID sans critère d’hospitalisation
- Un scanner sans injection pour un patient COVID à hospitaliser est indiqué pour évaluer l’étendue des lésions, mais ne doit **pas nécessairement être réalisé en urgence**.
- La réalisation en urgence d’un scanner thoracique avec injection chez un patient COVID à hospitaliser est justifiée en cas de :
 - ✓ Suspicion réelle d’EP et D-Dimères > Seuil âge x 10
 - ✓ Nécessité d’au moins 4L d’O2 pour une SpO2 > 94%
 - ✓ Suspicion d’abcès pulmonaire

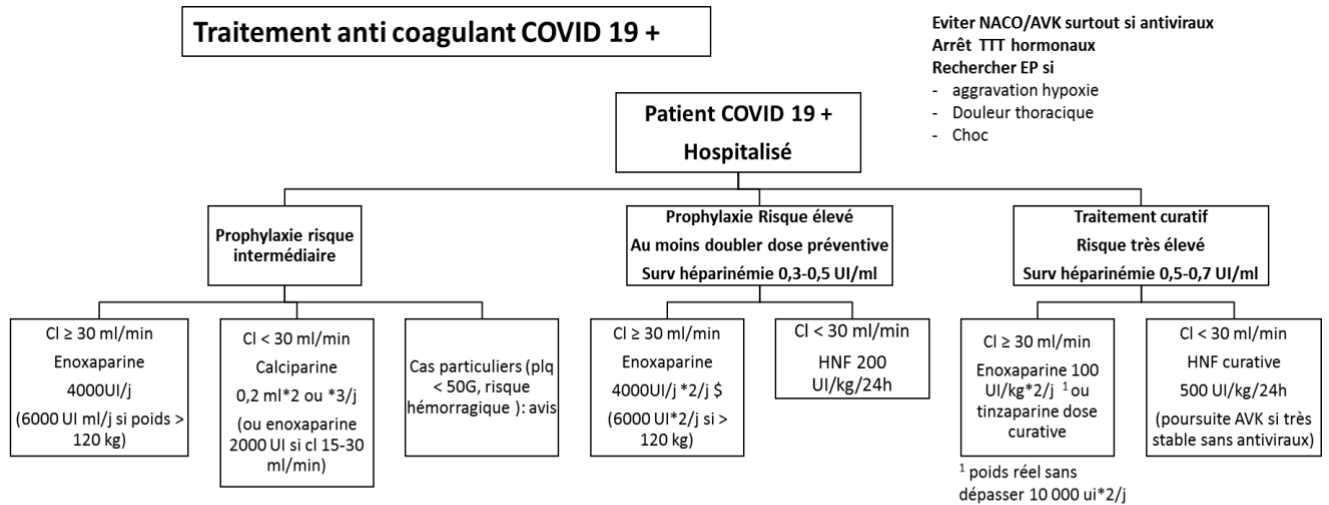
RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

Quelques points clefs

- > La fréquence de MTEV en cas d'infection par le SARS COV2 varie **entre 20 – 30 %** avec une prophylaxie adaptée elle **diminue à 7 – 10%**.
- > SARS COV 2 provoque un état d'hyper coagulation se traduisant par une **augmentation des D-Dimères et du fibrinogène**.
- > Les **AVK et anticoagulants oraux ne doivent pas être utilisés**.
- > En l'absence de contre-indication, il est recommandé de recourir à une thrombophylaxie de type médicamenteuse et non mécanique.
- > Cette prophylaxie doit favoriser les **héparines de bas poids moléculaires** en absence de contre-indication notamment rénale (la clairance doit être > à 30 ml/min).
- > En cas d'insuffisance rénale, il faut recourir à l'héparine non fractionnée ou à certaines héparines de bas poids moléculaires pour des clairances entre 20 et 30 ml/min.
- > Les patients doivent recevoir au moins une dose prophylactique d'anticoagulant. Certaines recommandations proposent une dose systématiquement plus importante et notamment des doses curatives chez les patients les plus sévères

Traitement anticoagulant ++

Traitement anti coagulant COVID 19 +



FR thrombose ?

- Immobilisation de plus de 48h
- Cancer
- Chirurgie récente
- Antécédent thrombo-embolique veineux
- Obésité avec IMC supérieur à 30
- Age supérieur à 70 ans
- Post partum

Risque intermédiaire : hospitalisation
IMC < 30 kg/m2 avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle.

- Risque élevé :**
- sous ONHD ou ventilation artificielle
 - IMC > 30 kg/m2

- Risque très élevé :**
- IMC > 30 kg/m2 avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
 - ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle)
 - Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles
 - Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
 - Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml)

Durée de l'anticoagulation ?? Au CHU de la Pitié Salpêtrière (APHP- Paris) : Le traitement anticoagulant prophylactique est maintenu jusqu'à J30 des premiers signes cliniques ou de la PCR positive si découverte fortuite.

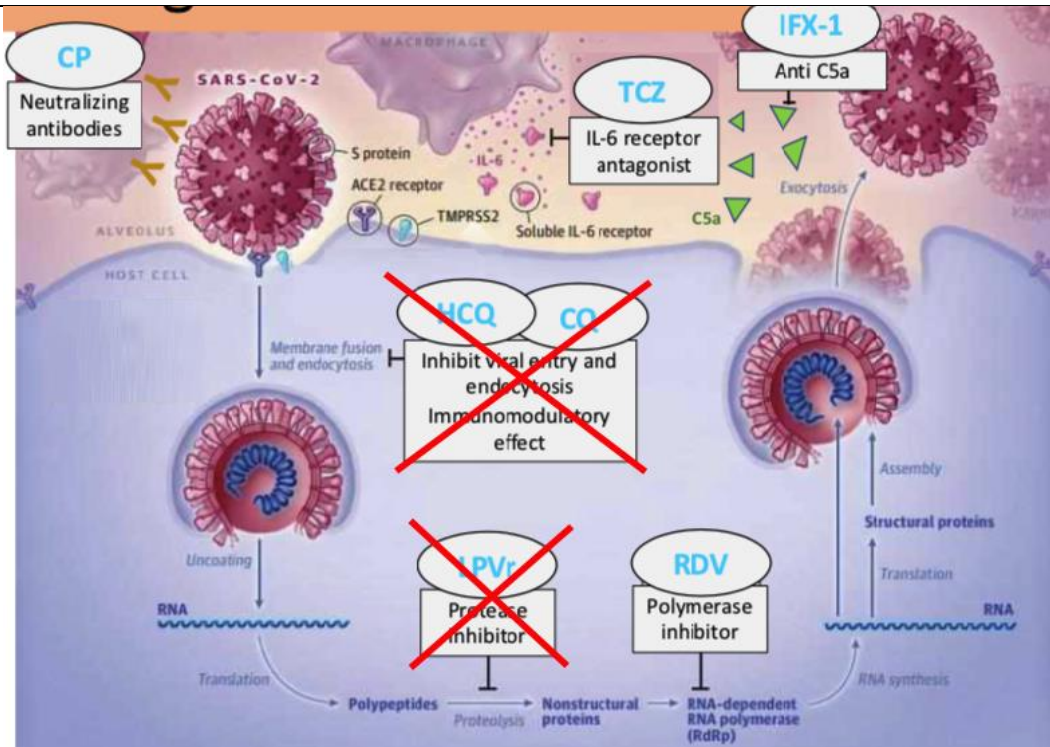
TRAITEMENT

Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité. Les traitements symptomatiques et soins de support ont une place essentielle.



La priorité doit être donnée à la réalisation d'études de **haut niveau de preuve +++**

Le seul traitement ayant montré une efficacité sur la mortalité à J28 est la **DEXAMETHASONE (6 mg/jour IV pendant 10 jours)**. Elle doit donc **probablement être utilisée** pour les patients présentant une infection à SARS- CoV2 nécessitant une oxygénothérapie et ce quel que soit son débit.



CT: corticostéroïdes
 CP: convalescent plasma
 CQ: chloroquine
 HCQ: hydroxychloroquine
 IFX-1: vibeciclimab
 LPVr: lopinavir/ritonavir
 RDV: remdesivir
 TCZ: tocilizumab

Hors course

- ~~HYDROXYCHLOROQUINE~~
- ~~LOPINAVIR/RITONAVIR :~~
 - Etude SOLIDARITY, bras Lopinavir/Ritonavir vs bras SOC
 - ➔ Le taux de mortalité n'était pas significativement différent entre le bras Lopinavir et le bras contrôle (RR = 1 [0,79 - 1,25], p = 0,97)

Faible niveau de preuve d'efficacité, voir pas d'efficacité...

- REMDESEVIR IV :
 - Principe : Analogue de l'adénosire ayant montré une activité in vitro sur SARS Cov, MERS CoV et SARS CoV2.
 - Plusieurs études :
 - ✓ Essai clinique ACTT-1, par le *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (étude randomisée, double aveugle, contrôlé contre placebo)
 - ➔ Diminution du temps de l'amélioration clinique (11 jours vs 15 jours pour le placebo)
 - ➔ Pbm : différence significative **uniquement dans le sous groupe patients non graves** avec des critères de jugement **modifiée au cours de l'étude...**
 - ✓ Etude SOLIDARITY, internationale, partie REMDESEVIR sur 2750 patients (randomisée, multicentrique, ouvert)
 - ➔ Confirme l'**absence d'efficacité du REMDESEVIR sur la mortalité** dans le SARS COV 2. Taux de mortalité similaire entre le groupe REMDESIVIR et SOC, 12,9% vs 12,7... Elle montre aussi l'absence de réduction de symptômes...
 - ➔ Pbm : une analyse en sous groupe montre un bénéfice **mais NON significatif dans le sous groupe des patients NON ventilés**

> **TOCILIZUMAB IV :**

- **Principe :** Utilisé dans les syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T. → Inhibe la « tempête cytokinique » via le blocage de l'IL-6
- 3 études **prospectives et randomisées** (*Hermine et Al., JAMA Intern Med ; Salvarani C et Al, JAMA Intern Med et Stone JH et Al, NEJM*). Les 3 études ont été réalisés chez des patients **non intubés nécessitant de l'O2**, elle étaient **NON SIGNIFICATIVES** sur la mortalité, la prévention de l'intubation et le passage en réanimation...

> **ANAKINRA**

- **Principe :** Bloque la cascade inflammatoire car antagoniste de l'IL- 1
- **Pbm :** Seule étude de phase III, comparative, était ANACONDA – COVID 19 (française) dont l'inclusion a été suspendue le 29/10/2020 par l'ANSM car on note une surmortalité précoce dans le groupe des patients traités par l'anti IL-1

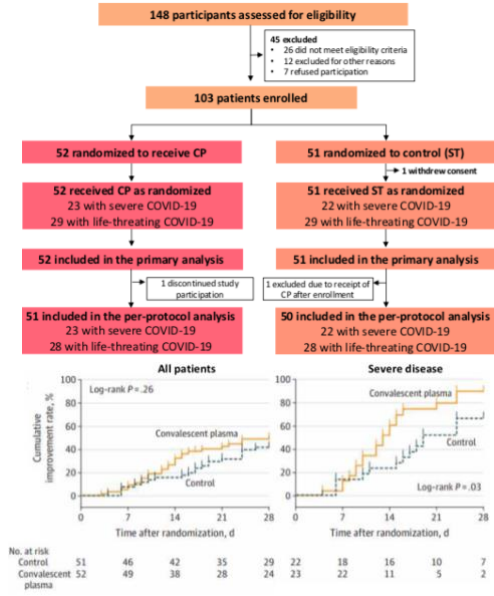
> **PLASMA DE CONVALESCENT INACTIVE (Plus de 80 essais en cours...):**

- **Principe :** Utilisé en **dernier recours** chez les patients étant sous antiviral et/ou corticoïdes
- La plus robuste pour le moment (cf figure) : *Ling Li et al. Jama Jun 2020* **Randomisé, multicentrique (Chine), Ouvert** (vs Standard Of Care (SOC)) chez des patients sévères ou critiques.

→ Dans les 28 jours suivant le traitement, il **n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative** en termes de délai d'amélioration clinique (51,9% vs 43,1% entre le groupe traité et placebo)

→ **HR = 1,40 (IC 95% (0,79 – 2,49) ; p = 0,26)**

- **Pbm :** L'essai a été arrêté de façon précoce par manque de nouveaux patients en Chine...
- L'étude de **V.A Simonovich et Al. Dans le NEJM** du 24.11.2020 montre aussi une absence de différence significative



En cours d'évaluation

UN NOUVEAU ... VILOBELIMAB (SEPT 2020)

Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial

Alexander P J Vlaar, PhD, Sanne de Bruin, MD, Matthias Busch, MD, Sjoerd A M E G Timmermans, MD, Ingeborg E van Zeggeren, MD, Rutger Koning, MD, et al. Show all authors

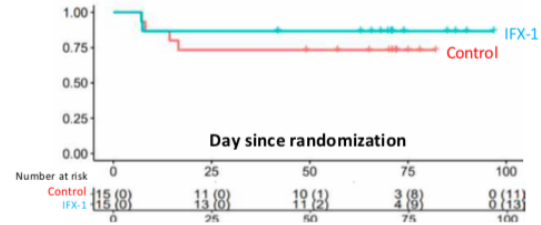
Published: September 28, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30341-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30341-6) • Check for updates

Méthode

- **Phase 2 (exploratrice), ouverte, randomisée, multicentrique** (Pays Bas)
- **CI :** Age ≥ 18 ans, pneumonie sévère (P/F < 250), 2 RT PCR >0, Pneumonie avec recours VNI ou IOT
- **CJP :** Pourcentage de changement de P/F à J5 par rapport à la Baseline
- **CJS :** Mortalité à J28

Résultats

- **Day 5 PaO₂/FiO₂ percentage change:** no differences; IFX-1 group (17%) vs. control group (41%); difference -24% CI_{95%} [-58-9], p=0,15
- **D28 mortality:** IFX-1 group 13%; CI_{95%}[0-31] vs. control group 27 %; CI_{95%}[7-49]; HR=0,65 CI_{95%}[0,1-4,14]



• **Limits:** patient heterogeneity, open label study

Characteristics	IFX-1 (N=15)	Control (N=15)
Age, mean (SD) - yr	58 (9)	63 (8)
Male sex - no (%)	11 (73)	11 (73)
Coexisting conditions		
Hypertension - no (%)	6 (40)	3 (20)
Diabetes - no (%)	4 (27)	4 (27)
Obesity - no (%)	2 (13)	4 (27)
Respiratory support		
Intubated at randomization - no (%)	8 (53)	10 (67)
Oxygen mask - no (%)	6 (40)	2 (13)
Nasal cannula - no (%)	1(7)	3 (20)

ANTIBIOTHERAPIE

Pas d'antibiothérapie systématique pour les infections à SARS-CoV-2

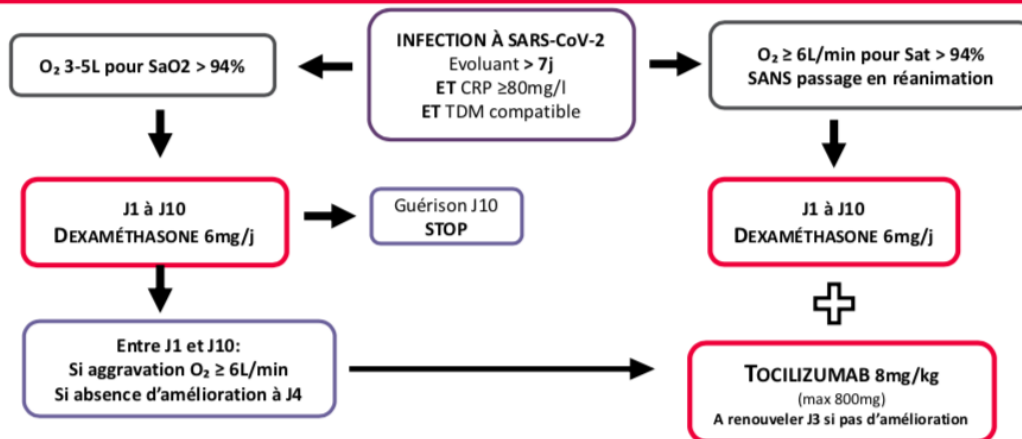
Si, d'emblée ou secondairement, présence de signes cliniques (expectoration purulente, foyer auscultatoire) ou radiologiques (opacités systématisées) de pneumonie aigue communautaire, débiter une antibiothérapie IV **APRES PRELEVEMENT MICROBIOLOGIQUE** (ECBC, hémocultures, Agurie)

AUGMENTIN 1g x 3/j IV + Azithromycine 500mg j1 puis 250mg / j -- A REEVALUER à 48-72h -- pendant 7 jours

Et si signes de gravité (*idem pneumonie aigue communautaire*)

Ceftriaxone 1g / j IV + Azithromycine 500mg j1 puis 250mg / j -- A REEVALUER à 48-72h -- pendant 7 jours

IMMUNOMODULATEURS privilégier inclusions (CORIMUNO – DISCOVERY)



COVID 19 CHEZ L'ENFANT



- Correspond à une **faible proportion des cas** (1,5% en France) et surtout **peu d'hospitalisations** (<1%)
- Sont **moins susceptibles à l'infection que l'adulte** (OR = 0,56) (Viner, JAMA pediatrics, 2020)
- **Séroprévalence en général inférieure** à celle de l'adulte chez le jeune enfant mais pas l'adolescent
- Charge virale en cas de symptômes comparable à l'adulte
- Transmission possible vers l'adulte (retrouvé dans les cas où les écoles ne respectent pas les mesures barrières) mais **contribue peu à la chaîne de transmission**
Ex : Expérience des pays européens sans fermeture d'école/après réouverture en faveur d'une transmission limitée au sein/à partir des écoles

Pour les curieux : un traitement anti-IFNβ1a par voie nébulisée testée dans l'étude phase 2 (SNG 001) semble avoir un bénéfice sur la rapidité de la guérison des symptômes chez les patients SARS COV 2 hospitalisés oxygénoréquérants ou non.

Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Phillip D Monk, Richard J Marsden, Victoria J Tear, Jody Brookes, Toby N Batten, Marcin Mankowski, Felicity J Gabbay, Donna E Davies, Stephen T Holgate, Ling-Pei Ho, Tristan Clark, Ratko Djukanovic, Tom M A Wilkinson, on behalf of the Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group*



L'AJPO2 soutient la SPLF concernant l'oxygénothérapie à domicile des patients atteints de la COVID-19. Vous retrouverez sur [ce lien](#), les **conseils détaillés du groupe GAVO2 de la SPLF** qui nous semble plus adaptées que celle de l'HAS.



Voici, quelques points clefs du manuscrit, que nous vous présentons :

- Indications**
- Malades en post COVID 19 grave = sortie d'hospitalisation post COVID 19 grave hypoxémie avec persistance d'une hypoxémie de repos ou d'effort :
 - Soit pour raccourcir la durée d'hospitalisation, chez des malades stables mais non encore sortis de la phase aigue (<J14)
 - Soit en fin de séjour, notamment après réhabilitation, chez des malades porteurs de séquelles parenchymateuses (>J14)
 - Malades atteints d'une pneumopathie à SARS-COV 2 grave aigue et non hospitalisés (malade en **limitation thérapeutiques** dans un contexte de décision médicale **argumentée de non-hospitalisation ++**)
 - NB :
 - La mise sous O2 peut **accentuer le risque d'aérosolisation du virus**, les mesures de protection et d'isolement seront d'autant plus importantes.
 - La mise en place de l'O2 doit s'intégrer dans une **organisation de la surveillance d'une aggravation** qui peut être rapide
 - Dans tous les cas, l'oxygène haut débit et humidifié (OHD) **N'EST PAS** envisageable au domicile.
 - L'oxygène doit être utilisé en cas de pneumopathie grave à COVID 19 probablement **dès que la SpO2 < 92% avec une cible entre 92 et 96%**

Un des logigrammes proposés

Figure 1 : Logigramme de prise en charge d'une hypoxémie persistante post COVID19 grave hospitalisée. La mise en place de cette thérapeutique doit s'intégrer dans une organisation de la surveillance d'une aggravation (voir texte).

1. Critères de mise sous O2 : SpO2 ≤92% en air ambiant au repos ou à l'effort et SpO2 >92% avec O2<3l/mn

2. Matériel : lunettes nasales, oxymètre et extracteur

3. Prescription : O2 au débit titré en hospitalisation
Objectif SpO2 entre 92% et 96%

4. Suivi : RDV chez le pneumologue

Prescription O2 courte durée (tout médecin) sur ordonnance simple
Extracteur fixe +
bouteille O2 gazeux de secours et pour RDV médicaux + oxymètre
En cas de déplacement et d'oxygène gazeux, être vigilant sur le temps d'oxygénation disponible *
*Oxygène gazeux a une très faible autonomie

RDV chez un pneumologue* dans les 15 jours pour sevrage de l'O2, ou adaptation et si besoin prescription d'O2 longue durée*
*L'O2 peut être prescrit par tout médecin 3 mois mais seul un pneumologue est habilité à prescrire de l'O2 longue durée

Alternatives :

1. Si lunettes mal tolérées : masque bucconasal

2. Si extracteur non disponible : O2 liquide exceptionnellement COVID19

Attention : ne pas oublier tubulure longue et raccords biconiques

Extracteur ≤5/mn Bouteille d'O2 gazeux Oxymètre

- Comment faire ?**
- **Installation** : Se mettre en relation avec un **prestataire** (choisit avec le patient)
 - **Point crucial** : la **SURVEILLANCE**
 - L'identification d'un médecin qui pourra se déplacer auprès du malade est nécessaire.
 - La mise à disposition d'un oxymètre aux malades sortis sous O2 au domicile est indispensable.
 - **Prise en charge financière** : par l'**assurance maladie pour un mois**, renouvelable **2 fois**, avec prescription par **TOUT MÉDECIN** : soit dans le cadre d'une O2 courte durée curative, soit dans le cadre d'un traitement palliatif de la dyspnée
 - **Prescription** : se fait sur une ordonnance **SIMPLE** détaillée (débit O2 nécessaire, durée sur 24h, source principale d'O2...), **SANS DEMANDE** d'entente préalable
 - **Sevrage** : Nécessite une **prescription médicale** ; un **avis du pneumologue dans les 15 jours** ; **éducation thérapeutique** du patient (baisser dès 1l/min tous les jours tout en surveillant la SpO2 avec objectif > 92%). **Un carnet ou une feuille de ces mesures** sont recommandés.

Société de Pneumologie de Langue Française



Société de Pneumologie de Langue Française

La SPLF vient de mettre à jour son [site internet](#) ! Beaucoup plus fluide et intuitif, le site propose de nombreuses formations en lignes avec :

- Les [MARDIS DU GOLF](#) dont chaque séance rappelle des notions phares de l'oncologie thoracique
- Les [JEUDIS de la SPLF](#) qui traite une thématique pneumologique précise à chaque session
- Les **WEBINAIRES** et **PODCASTS** qui traitent des sujets les plus à la mode



Elle propose également de nombreux supports : le **guide ZEPHIR**, l'abonnement aux revues des maladies respiratoires et « INFO RESPIRATION » (compris dans l'offre PNEUMOBX) mais aussi la nouvelle revue en anglais de la SPLF : « **Respiratory Medicine and Research** ».

Enfin, vous pouvez également retrouver la SPLF sur [leur application mobile](#) !!

Formations

- Les journées Francophones Alvéole 2020, reportés aux 5-6 novembre, à Lyon : [Lien](#)
- Conférence annuelle GINA GOLD (virtuelle) @ Asthme et BPCO, les 16 et 17 novembre : [Lien](#)
- 1^{er} Congrès virtuel du Sommeil 2020 par la SFRMS (Société Française de Recherche et médecine du Sommeil), le 21 novembre : [Lien](#)
- ERS Virtual School on lung transplantation, les 19 (Niveau Basics) et 26 (Niveau Advanced) Novembre : [basics](#) et [advanced](#)
- La journée du GREPI les 26 et 27 novembre, à Chantilly en France : [Inscription](#)
- Les ateliers VNI de la SPLF, le 4 décembre 2020, à la Maison du Poumon : [Lien](#)
- 3^{ème} Rencontres de la toux à Toulouse, les 11 et 12 décembre : [Programme](#) et [lien inscription](#)
- 25^{ème} congrès de la CPLF, à Lille au Grand Palais, du 29 au 31 janvier 2020 : [Inscription](#)



Bibliographie

The Acute COPD Exacerbation Prediction Tool (ACCEPT): a modelling study

Amin Adibi, Don D Sin, Abdollah Safari, Kate M Johnson, Shawn D Aaron, J Mark FitzGerald, Mohsen Sadatsafavi

- BPCO = maladie hétérogène avec une grande variabilité du risque d'exacerbation selon les patients
 - Exacerbation sévère de BPCO = 50% de mortalité à 2 ans de l'admission à l'hôpital
 - ➔ **Intérêt de prédire** la survenue des exacerbations, et notamment des exacerbations **sévères**
 - Actuellement, **pas d'outil clinique prédictif** du risque d'exacerbation permettant une approche personnalisée de la PEC.
 - Le risque de faire une exacerbation de BPCO est souvent évalué à **partir de l'antécédent d'exacerbations**.
 - En 2017, revue systématique de la littérature recensait 27 outils prédictifs d'exacerbation. **Seuls 2 d'entre eux avaient une validité externe et aucun de ces 2 modèles n'était jugé cliniquement applicable...**
- ➔ **But de l'étude** : Description du développement et de la validation d'un **nouveau modèle (ACCEPT)** permettant de prédire à un **niveau individuel le taux et la sévérité d'exacerbation de BPCO**

Méthode	Choix des facteurs prédictifs	Prédicteurs d'exacerbation = facteurs de risque identifiés à priori pour conception du score : <ul style="list-style-type: none"> • Nombre d'exacerbations sévères durant la dernière année • Nombre d'exacerbations non sévères durant la dernière année • Age à l'inclusion • Sexe • Statut tabagique • VEMS post-bronchodilatateurs • Score St George's Respiratory Questionnaire • IMC • Utilisation de thérapies anti-BPCO (broncho-dilatateurs de longue durée d'action, corticothérapie inhalée) ou autre (Azithromycine dans MACRO, statines dans STATCOPE) • Oxygénothérapie à domicile durant la dernière année 	
	Design de l'étude	1^{ère} étape CONCEPTION DE L'OUTIL PREDICTIF	<p>A partir du recueil de données de 3 essais contrôlés randomisés (MACRO, STATCOPE et OPTIMAL):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1^{ère} analyse : Analyse de TOUS les groupes ➤ 2^{ème} analyse : Analyse des groupes PLACEBO uniquement des études : <ul style="list-style-type: none"> • Macrolide Azithromycin to Prevent Rapid Worsening of Symptoms Associated with COPD (MACRO) • Simvastatin in the Prevention of COPD Exacerbations (STATCOPE) • Optimal Therapy of COPD to Prevent Exacerbations and Improve Quality of Life (OPTIMAL) = évaluation de tiotropium + fluticasone + salmétérol sur le taux d'exacerbations de BPCO
		2^{ème} étape	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recours à l'étude: "Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)" (NB: étude multicentrique, longitudinale, non interventionnelle, observationnelle): <ul style="list-style-type: none"> ➔ Utilisation de la première année de suivi pour établir un décompte précis du nombre d'exacerbations (sévères ou non) pour chaque patient ➔ Utilisation de la deuxième année de suivi pour validation du modèle ➔ Validation dans la cohorte entière (n= 1819) puis dans un sous-groupe comprenant les patients ayant présenté au moins une exacerbation dans la première année de suivi (n= 996)

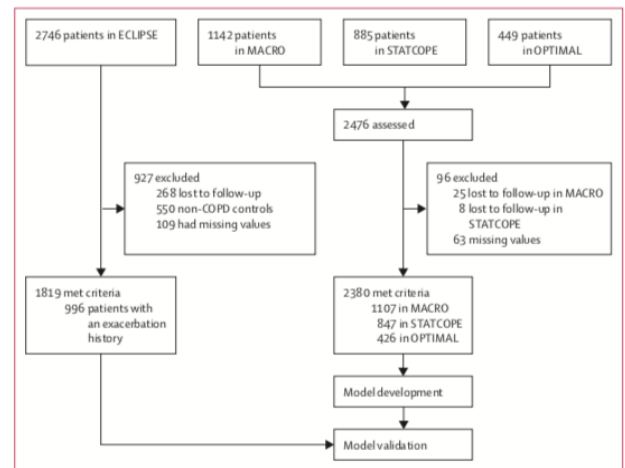




Figure 1: Flow diagram

	VALIDATION EXTERNE	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Évaluation de la CALIBRATION = degré d'alignement des risques ou taux prédits et actuels d'exacerbations → Comparaison des taux prédits et actuels entre des sous-groupes de différents risques. → Calcul de score Brier ➤ Évaluation de la DISCRIMINATION = mesure dans laquelle le modèle sépare des individus présentant des risques différents → Calcul de ROC et AUC, puis comparaison 			
	Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Utilisation d'un accelerated failure time model (AFT model) et d'un modèle logistique pour caractériser le taux et la sévérité des exacerbations. • Attribution de deux effets aléatoires à chaque individu, quantifiant leur taux spécifique d'exacerbation et la probabilité qu'une fois l'exacerbation survenant, celle-ci soit sévère • Deux formes d'incertitude dans les prédictions étaient quantifiées : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Incertitude due à l'échantillon fini dans l'ensemble de validation ✓ Incertitude due aux différences dans la fréquence et la sévérité des exacerbations spécifiques des patients 			
RÉSULTATS +++		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lors de la validation dans la cohorte ECLIPSE, et sans tenir compte de la survenue antérieure d'exacerbation : <ul style="list-style-type: none"> ✓ ACCEPT surestime légèrement les taux d'exacerbation : 1,2/an actuels vs 1,31/an prédits ✓ ACCEPT estime correctement le taux d'exacerbations sévères : 0,27/ an observés ; 0,25/an évènement prédits ➤ Lors de la validation chez des patients ayant présenté des exacerbations : <ul style="list-style-type: none"> ✓ ACCEPT estime correctement le taux d'exacerbation : 1,82/an actuels vs 1,8/an prédits ✓ ACCEPT estime correctement le taux d'exacerbation sévère : 0,4/an actuels vs 0,37 prédits /an 			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>AUC selon le modèle ACCEPT</th> <th>AUC selon antécédent d'exacerbation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ➤ AUC d'ACCEPT = 0,81 pour ≥ 2 exacerbations ; 0,77 pour ≥ 1 exacerbation sévère ➤ AUC d'ACCEPT chez des patients avec des antécédents d'exacerbations : 0,73 pour ceux avec ≥ 2 exacerbations ; 0,74 pour ceux avec ≥ 1 exacerbation sévère </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ➤ AUC selon l'antécédent d'une exacerbation antérieure pour prédiction d'une future exacerbation sévère = 0,66 ➤ AUC selon l'antécédent d'une exacerbation antérieure pour prédire de la survenue ≥ 2 exacerbations : 0,79 (similaire à ACCEPT) </td> </tr> </tbody> </table> <p>Rappel d'interprétation des AUC : - Si un score classe au hasard les individus → AUC = 0,5 - Dans le meilleur des cas (score fiable à 100%) → AUC = 1</p>	AUC selon le modèle ACCEPT	AUC selon antécédent d'exacerbation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ AUC d'ACCEPT = 0,81 pour ≥ 2 exacerbations ; 0,77 pour ≥ 1 exacerbation sévère ➤ AUC d'ACCEPT chez des patients avec des antécédents d'exacerbations : 0,73 pour ceux avec ≥ 2 exacerbations ; 0,74 pour ceux avec ≥ 1 exacerbation sévère
AUC selon le modèle ACCEPT	AUC selon antécédent d'exacerbation				
<ul style="list-style-type: none"> ➤ AUC d'ACCEPT = 0,81 pour ≥ 2 exacerbations ; 0,77 pour ≥ 1 exacerbation sévère ➤ AUC d'ACCEPT chez des patients avec des antécédents d'exacerbations : 0,73 pour ceux avec ≥ 2 exacerbations ; 0,74 pour ceux avec ≥ 1 exacerbation sévère 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ AUC selon l'antécédent d'une exacerbation antérieure pour prédiction d'une future exacerbation sévère = 0,66 ➤ AUC selon l'antécédent d'une exacerbation antérieure pour prédire de la survenue ≥ 2 exacerbations : 0,79 (similaire à ACCEPT) 				
Discussion	POINTS FORTS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Développement et validation externe d'un outil pronostique utilisant des variables simples, facilement disponibles, permettant de prédire le risque et la sévérité d'exacerbations sur 1 an ➤ Modèle supérieur à l'utilisation seule de l'antécédent d'exacerbation de BPCO pour prédire la survenue future d'une exacerbation de BPCO (et plus particulièrement dans la prédiction de l'exacerbation sévère) ➤ Outil permettant de stratifier deux patients qui auraient la même histoire d'exacerbation, concernant leur risque de refaire une exacerbation, et notamment une exacerbation sévère 			
	LIMITES	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peu de données concernant les comorbidités, le statut vaccinal, les marqueurs sériques (éosinophilie...), statut socio-économique donc données non prises en compte mais pouvant être pertinentes dans le risque d'exacerbation ➤ La population ayant permis le développement du modèle était une population qui avait déjà au moins un antécédent d'exacerbation dans l'année précédente alors que la validation externe a été réalisée chez des patients sans antécédent d'exacerbations (et de manière très robuste !) ➤ Pas d'inclusion de BPCO de sévérité légère (ni dans le développement, ni dans la validation) ➤ Score potentiellement non applicable chez les patients présentant un antécédent d'asthme, < 40 ans, > 80 ans, populations hors Amérique du Nord, Europe et Océanie ➤ Scoring moins simple que le BODE, et nécessité d'un support informatique ➤ Étrangeté : le statut tabagique actif confère un moindre risque d'exacerbation (hypothèse avancée par les auteurs : les patients les plus sévères et les plus exacerbateurs sont plus susceptibles d'être sevrés) 			
Conclusion	<p>Nombreuses perspectives avec ce modèle prédictif :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cibler les patients incluables dans les études visant à réduire le nombre d'exacerbations ➤ Cibler les patients pouvant bénéficier de traitements visant à réduire le risque d'exacerbations (macrolides au long cours, roflumilast ..) 				

Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia

Samir Gautam ,¹ Avi J Cohen,¹ Yannick Stahl ,¹ Patricia Valda Toro,¹ Grant M Young,¹ Rupak Datta,² Xiting Yan,¹ Nicholas T Ristic,¹ Santos D Bermejo,¹ Lokesh Sharma,¹ Marcos Restrepo,³ Charles S Dela Cruz¹

- Pneumonie, maladie grave, **4M de décès dans le monde/an.**
- Virus = part de plus en plus importante dans les pneumonies (car vaccination, ATB...)
- Usage ATB à large spectre = **multirésistance** → Si pas de maîtrise des ATB : **10M de décès/an monde par ATB résistance.**
- Important de différencier cause bactérienne et cause virale
→ Dosage PCT = le plus étudié et utilisé dans cet objectif.

- **Pbm** : son usage est basé sur 2 principes **anciens** :
 - Les bactéries stimulent la synthèse de PCT
 - Les virus inhibent la sécrétion de PCT par la production d'IFN

→ **Corollaire historique : Une PCT élevée traduirait une coinfection bactérienne**

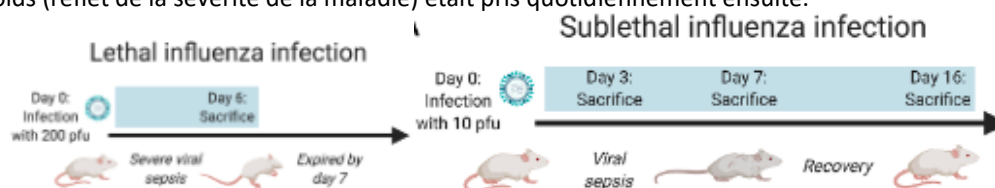
- **Objectif** : Évaluer la validité de cette pratique et confirmer le fait que les infections virales inhiberaient la synthèse de PCT.
- **Moyen** : Réalisation de 2 études : une étude de cohorte **rétrospective** et un modèle **animal**

Etude rétrospective

- Etude de cohorte **rétrospective**, entre le 27/09/2016 et 01/03/2018
- **Critères D'INCLUSION** :
 - Patient d'au moins 18 ans
 - Positive pour les virus respiratoires sur prélèvement nasopharyngé ou endoscopique
 - Au moins un dosage de PCT pendant l'hospitalisation
- **Critères D'EXCLUSION** :
 - Toute suspicion d'infection extra pulmonaire
- **Diagnostic de coinfection bactérienne défini par 2 critères obligatoires** :
 - Preuve microbiologique d'une infection bactérienne (soit culture respiratoire positive et/ou Antigénuries légionnelle ou pneumocoque)
 - Preuve clinique d'une pneumonie (imagerie ou diagnostic posé par un médecin expérimenté)
- **Analyse statistique** :
 - 3 groupes d'études :
 - ✓ Groupe **infection virale pure (GIVP)**
 - ✓ Groupe **coinfection bactérie et virus (GIBV)**
 - ✓ Groupe **infection viral « matché » (GIVM) au groupe coinfection** → 179 patients avec infection **virale pure « matché »** selon le sexe, l'admission en REA, la VNI et la mortalité intra hospitalière
 - **Évaluation et comparaison** de la pertinence du dosage par PCT selon les groupes par le calcul des courbes ROC/AUC

Modèle animal

- 96 Souris **sauvage SANS infection bactérienne** C57BL/6 d'âge entre 8 – 12 semaines réparti dans des groupes de 5-6 souris.
- Inoculation de virus H1N1 à **dose létale** dans la 1^{ère} expérience puis **non létale** dans la 2nde expérience.
- La dose létale d'infection viral est 200 pfu et la dose non létale était 10 pfu.
- Le poids (reflet de la sévérité de la maladie) était pris quotidiennement ensuite.



Résultats

Etude rétrospective

➤ Etude comprenant **2254 patients** dont 2075 (92%) ont une infection virale pure et 179 (8%) ont une coinfection bactérienne.

➤ **Figure 1A :**

- PCT plus élevée en cas de coinfection vs infection virale pure ($p < 0.0001$)
- Mais différence moindre dans la **sous population infection virales pures sévères**
 - ➔ Recours à un groupe **infection virale pure sévère « matché »**
- Le groupe « matché » a une PCT plus haute que le groupe GIVP ($p < 0.001$), mais reste inférieur au groupe GIVB ($p = 0.007$)
 - ➔ Résultat en faveur que la PCT est corrélé à la sévérité de l'infection

➤ **Figure 1B :** Analyse des courbes ROC

- PCT semble être adapté pour différencier infection virale de coinfection dans le groupe GIVP avec **une AUC à 0.67**.
- Mais pas dans le groupe GIVB avec une AUC qui passe à 0.53....
- Si le seuil de PCT à 0.25 ng/mL pour distinguer une coinfection : la spécificité de la PCT pour une coinfection passe de 72% à 61% après matching sur la sévérité de la maladie.
 - ➔ Résultat suggère que la PCT est un meilleur reflet de la sévérité de la coinfection bactérienne.

➤ **Figure 3 :** Comparaison des courbes (ROC AUC) de la PCT comme marqueur de coinfection et de marqueur de sévérité

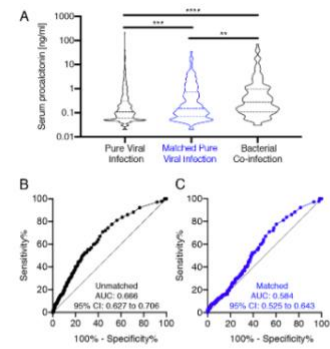


Figure 1 Serum procalcitonin in patients with respiratory viral infection and its utility in diagnosing bacterial coinfection. (A) Procalcitonin levels for three groups of patients are represented using violin plots: 2075 with pure viral infection; 179 with bacterial coinfection; and 179 with pure viral infection matched to the bacterial coinfection group in terms of severity (shown in blue). Median and IQRs are indicated. (B) Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis applied to the unmatched pure viral group. (C) ROC analysis applied to the matched pure viral group. The AUC decreased significantly after matching for severity ($p=0.023$ by DeLong's test). Statistical significance in A was calculated by the Mann-Whitney U test. ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$.

Clinical condition	Median PCT in ng/mL (IQR)		P value* (absence vs presence)	AUC†	Specificity (% PCT ≥ 0.25)	Sensitivity (% PCT < 0.25)
	Absence of condition	Presence of condition				
Bacterial coinfection	0.11 (0.06–0.30)	0.45 (0.11–1.65)	9.84E-13	0.666	71.7	52.5
Renal insufficiency (Cr >1.5)	0.10 (0.06–0.24)	0.24 (0.09–1.09)	3.92E-74	0.786†	70.9	80.9
Death	0.11 (0.06–0.32)	0.16 (0.07–0.56)	1.01E-09	0.773†	77.8	65.0
Renal failure requiring dialysis	0.11 (0.06–0.28)	0.21 (0.09–0.91)	4.45E-17	0.745†	72.0	73.4
Cardiovascular shock	0.11 (0.06–0.30)	0.17 (0.07–0.45)	8.56E-16	0.713	71.8	61.9
Respiratory failure requiring PPV	0.11 (0.06–0.31)	0.28 (0.11–0.95)	9.03E-15	0.703	71.9	62.3
Fever (temperature >37.9°C)	0.10 (0.05–0.24)	0.16 (0.07–0.50)	3.81E-37	0.658	78.3	41.7
ICU admission	0.09 (0.05–0.20)	0.34 (0.15–1.09)	1.02E-23	0.652	75.2	49.9

Patients are from the unmatched pure viral group and the bacterial coinfection group (n=2254).
 Bold: AUC, specificity, or sensitivity value is superior to that of bacterial coinfection.
 *P values were calculated by the Mann-Whitney U test and adjusted via Bonferroni correction.
 †AUC is for the distinction of subjects with and without the specified condition.
 ‡Statistically significant improvement in AUC compared with bacterial coinfection by De Long's test.
 AUC, area under the curve; Cr, creatinine; ICU, intensive care unit; PCT, procalcitonin; PPV, positive pressure ventilation.

- L'analyse des courbes ROC montrent que la PCT a une meilleure sensibilité et spécificité comme marqueur de sévérité (incluant défaillance respiratoire, le choc, l'insuffisance rénale et la mortalité) que la PCT comme marqueur de coinfection...

Modèle animal

➤ Afin de confirmer cette tendance, étude chez la souris infectée à un virus grippal (avec des doses létale et dosage de la PCT) sans infection bactérienne associée. (Fig 2.A)

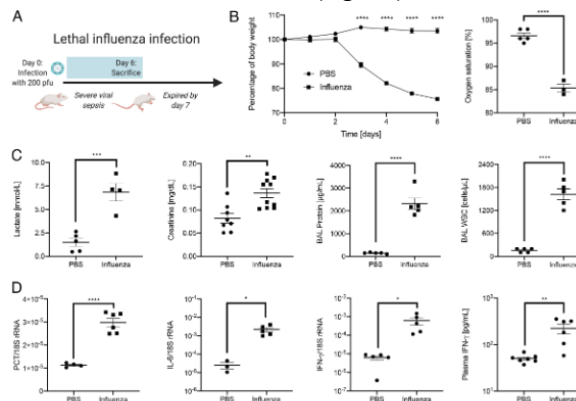


Figure 2 Procalcitonin (PCT) expression in lethal murine influenza. (A) Schematic of the lethal influenza model. (B) Weight loss and arterial oxygen saturation. (C) Plasma lactate, plasma creatinine, BAL protein content, BAL WBC count. (D) Lung expression of PCT, IL-6, IFN- γ and plasma levels of IFN- γ . Statistical significance for B–D was calculated using a two-tailed Student's t-test or Mann-Whitney U test (where n=6). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$. BAL, bronchoalveolar lavage; IFN- γ , interferon- γ ; IL-6, interleukin-6; WBC, white blood cell count.

- Après induction d'une dose **LÉTALE**, la morbidité était importante, avec une perte de poids importante des souris à J3 de l'inoculation.
- **Sacrifice à J6** : Souris en choc septique avec défaillance d'organe (hypoxémie, lactate élevé et IRA).
- **NB** : La culture de l'aspiration **n'a pas retrouvé** de germes bactériens.

- **Fig 2D** : Observation d'une importante synthèse des facteur de transcription de la PCT dans le tissu pulmonaire, ce qui confirme que la synthèse de PCT est possible dans les infections virales. Association d'une expression accrue d'IL 6 et d'IFN gamma concomitante (contre disant l'hypothèse historique PCT / IFNg)
- Réalisation d'une étude avec dose **SOUS LÉTALE** de grippe permettant une guérison pour voir si la PCT était corrélé à la sévérité de l'infection virale chez les souris.

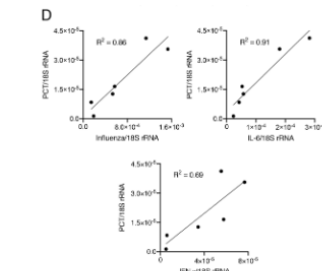
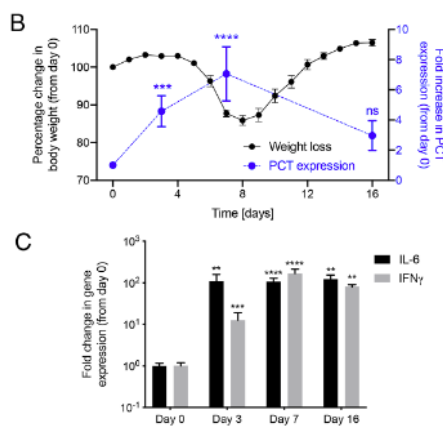


Figure 3 Procalcitonin (PCT) expression in sublethal murine influenza. (A) Schematic of the sublethal influenza model. (B) Weight loss and PCT transcription in lung. (C) IFN- γ and IL-6 transcription in lung. (D) Correlations between PCT and influenza viral load, IL-6 and IFN- γ , respectively. Statistical significance in B, C was calculated using the Kruskal-Wallis test with Dunn's multiple comparison test comparing gene expression at indicated time points to baseline expression at day 0. In (D) linear regression was performed and coefficients of determination are given. *P<0.05; **P<0.01; ****P<0.0001. IFN- γ , interferon- γ ; IL-6, interleukin-6.

- **Fig 3B** : Expression PCT corrélé à la morbidité de l'infection (corrélation entre sévérité PCT et perte de poids). De plus, l'expression de la PCT est corrélée à la sévérité de l'infection et de l'inflammation comme montré par la charge virale et le taux d'IL-6.
- Plus important, les auteurs ont également observé que le taux d'IFNg est corrélé avec la PCT (ce qui va totalement à l'encontre de ce qui est dit historiquement)
- **Rq** : Les auteurs ont reproduit les mêmes expériences chez les cellules épithéliales humaines et retrouvent la même chose (dans l'annexe).

- Discussion**
- Les auteurs sont en faveur de l'utilisation de la PCT comme **biomarqueur non spécifique d'un SRIS**, qui orienterait sur la gravité de cette dernière (défaillance d'organe et mortalité).
 - Les bactéries sont connues pour favoriser le SRIS (tout comme les traumatismes, les brûlures et la chirurgie) et **désormais les infections virales aussi (grâce à cet article)**.
 - Les cytokines (IL-1b, IL-6 et TNF) joueraient un rôle important dans le sepsis viral en participant à la synthèse de la PCT et à la défaillance d'organe. Dans cette même optique, il est intéressant de noter que l'expression d'IL 6 est corrélée à la PCT dans le modèle murin et cellulaire d'infection grippale.
 - Il est aussi important de noter que la PCT est plus élevée chez les patients avec coinfection que dans le groupe infection virale pure même après ajustement sur la sévérité. Cette différence peut être expliquée par une stimulation plus importante de la PCT par les PAMPs bactériens comparé aux PAMPs viral
 - Ce travail présente de nombreuses limitations :
 - La validité externe car **monocentrique**
 - La taille de l'échantillon n'a pas permis de prendre en compte tous les facteurs confondants possible entre les infections virales pures et les coinfections.
 - La nature post hoc de l'étude peut avoir sous-estimé la coinfection bactérienne. Car il y'aura toujours des infections bactériennes sous diagnostiquées (**infection bactérienne occulte**) mais ceci ne représenterait qu'une faible proportion. Dans tous les cas, cette hypothèse a été confirmée dans les **modèles murins puis cellulaire**.

➤ **2 idées principales à retenir :**

- Les infections virales **peuvent stimuler la production de PCT même en l'absence de coinfection bactérienne. Le recours à la PCT n'est donc pas un bon test prédictif de coinfection dans les infections SÉVÈRES...**
- La PCT représente un meilleur biomarqueur de sévérité pendant l'infection virale. Une **PCT basse devrait plus être interprétée comme une sévérité modérée qu'une absence de coinfection.**

➤ **Mais bien sur... :**

- Les mécanismes de la régulation de la PCT sont à élucider.
- Une meilleure compréhension de la biologie de la PCT permettrait une meilleure utilisation de ce biomarqueur.
- D'autres études biologiques et cliniques sont nécessaires pour faciliter la gestion des ATB en cas d'infection respiratoire

Cas clinique

Un homme de 65 ans, ancien tabagique sevré à 45 PA, consulte pour l'apparition rapide de multiples lésions pigmentées du dos, prurigineuses. Il a pour principaux antécédents une artériopathie des membres inférieurs et une BPCO gold I.

L'examen clinique révèle effectivement de multiples kératoses séborrhéiques prurigineuses.

Que suspectez-vous ?

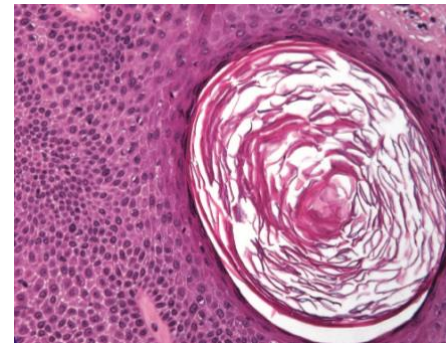
- A. Syndrome de Pancoast Tobias
- B. Syndrome de Leser-Trélat
- C. Syndrome de Verner Morrison
- D. Syndrome de Pierre Marie Foix
- E. Syndrome de Lady Windermere



SYNDROME DE LESER TREILAT

Source : « Leser-Trélat sign in early diagnosis of colorectal adenocarcinoma » de A. Le Guern, C. Becquart, S. Manela.

- Syndrome paranéoplasique **rare**
- Peu de cas décrit dans la littérature
- Doit faire évoquer une tumeur **solide digestive** (adénocarcinome digestive) ou **pulmonaire**.
- Peut se voir dans d'autres situations : **Lymphome, Infections VIH, Lèpre lépromateuse, pendant la grossesse....**



Globe corné pathognomonique de kératose séborrhéique (HES, x 200).

- Clinique :
 - Efflorescence de kératose séborrhéiques caractéristiques s'accompagnant de prurit dans 50% des cas et d'un Acanthosis Nigricans dans 1/3 des cas.
 - Touche principalement le tronc, puis les membres ; les autres localisations sont la face et l'abdomen.
- Paraclinique :
 - Recherche des signes évocateurs de tumeurs solides → Examens d'imagerie (FOGD, coloscopie et TDM thoracique)
 - +/- Biopsie cutanée : confirme la nature kératosique

SYNDROME DE VERNER – MORRISON

- Affection caractérisée par une **diarrhée liquidienne importante pouvant dépasser 5 litres par jour**.
- Le syndrome de Verner-Morrison, rare, s'observe en présence d'une **tumeur endocrine pancréatique** qui sécrète une hormone, le **polypeptide vaso-intestinal**.
- De façon encore plus rare, ce syndrome peut aussi s'observer dans les **carcinomes neuro endocrines à GRANDES cellules**.
- L'excès de polypeptide vaso-intestinal induit des troubles de la réabsorption de l'eau et des électrolytes dans l'intestin grêle et le côlon.

Postes hospitaliers à pourvoir

Assistant TC ou Pneumologie – Hôpital des Armées Laveran – 13013

MARSEILLE – Novembre 2020

Le service de pneumologie recherche un quatrième pneumologue ou assistant à temps complet (contrat civil ou militaire au choix) pour septembre 2021. Le service est validant pour un clinicat.

Activités développées : pathologies respiratoires (asthme/BPCO/pathologies interstitielles...), pathologies du sommeil (polygraphie et PSNG), allergologie (HDJ, test de provocation), pas d'oncologie.

Plateau technique : EFR-DLCO, test à la métacholine, tests cutanées, TM6, endoscope bronchique souple

Service : 18 lits + 2 lits de sommeil avec interne de médecine générale et/ou spécialité

→ **Contact** : CdS Dr Jean Baptiste Roseau ; mail : jeanbaptiste.roseau@intradef.gouv.fr; Tel : 04 91 61 76 07



Assistant Hospitaliser – CHI Crèteil – Novembre 2020

Le service de pathologie professionnelle du CHIC propose un poste d'assistant pour la Rentrée 2021.

Service de pathologie professionnelle ayant une thématique pulmonaire très importante.

Si vous souhaitez explorer cet aspect de la pneumologie ou que vous souhaitez plus de renseignements

→ **Contact** : JC.Pairon@chicreteil.fr

Remplacement – LYON – Medipole Lyon Villeurbanne – Novembre 2020

Service de pneumologie de 10 lits, axé insuffisance respiratoire, sommeil, infectieux, post urgence et post réa

2 médecins pneumologues habituellement

Remplacement de 5 à 9 mois selon disponibilité

A débuter début 2021, avec compagnonnage, pouvant déboucher sur un poste à court ou moyen terme

→ **Contact** : s.ernesto@resamut.fr



ASSISTANT HOSPITALIER – PONTOISE – CH RENÉ DUBOS (CHRD)

Appartient au Groupement Hospitalier de Territoire Nord Ouest Val d'Oise (GHT NOVO) qui couvre tout l'Ouest du Val d'Oise et une partie du Nord de ce département.

Le service comprend : un secteur d'hospitalisation conventionnelle (HC) de 30 lits (recrutement se fait majoritairement à partir du service d'accueil des urgences (SAU), de la réanimation médico-chirurgicale ou directement à partir du domicile), un hôpital de jour (HDJ) pour bilan programmé (bilans de pneumopathies interstitielles diffuses), un hôpital de semaine (HDS) avec réalisation de polysomnographies du lundi au jeudi et une unité de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR).

Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'Oncologie thoracique a lieu tous les lundis, un staff du service a lieu tous les vendredis, à l'occasion duquel sont discutés les dossiers complexes suivis dans le service.

Le GHT NOVO dispose d'une Unité de Soutien à la Recherche Clinique (USRC) très active.

Équipe médicale : 5 praticiens hospitaliers (PH) Equivalent Temps Plein (ETP), 2 PH 0.4 ETP, 2 internes DES de Pneumologie et 2 externes. Deux PH se rendent quotidiennement à Aincourt.



Le médecin Assistant aura la même activité que les PH, tous les médecins occupant les différents postes d'activité du service à tour de rôle. Cette activité aura lieu à 100% sur le site du CHRD.

CCA/AHU PNEUMOLOGIE – BOULOGNE BILLANCOURT – CHU AMBROISE PARÉ
– SERVICE PHYSIOLOGIE/ EFR



Recherche un/une candidat(e) CCA /AHU Pneumologue à partir du 1er novembre 2020.

Activités d'explorations fonctionnelles respiratoires et à l'exercice adultes/enfants, de consultations et d'explorations du sommeil avec collaborations étroites avec les services de pneumologie des hôpitaux Ambroise Paré et Bicêtre dans le cadre du DMU Thorinno (APHP.Paris Saclay) : avis, participations aux staffs, aux activités de recherche...

Activités d'enseignement de physiologie du PACES/PASS au L3 de l'université de Versailles Saint Quentin en Yvelines/ Paris Saclay.

Activités de recherche clinique et fondamentale au sein du DMU Thorinno et de l'Inserm U1179.

→ **Contact** : Pr Marcel Bonay, email : marcel.bonay@aphp.fr

POSTE HOSPITALIER – CHU CAEN

Recherche un/une pneumologue pour le service des explorations fonctionnelles. Ce poste pourra être construit en fonction des souhaits du candidat, il devra comporter un minimum de 50% d'ETP aux explorations fonctionnelles respiratoires (peut être un plein temps aux EFR ou un temps plein hospitalier partagé EFR avec une autre activité : réadaptation, ventilation, sommeil, etc... ou un temps partiel, ou des vacances).

Équipement : 3 postes de pléthysmographie et diffusion, VO2 avec bicyclette et tapis, gaz du sang, mesure du NO, 2 postes de bronchoprovocation, muscles respiratoires (sauf la mesure de pression transdiaphragmatique à acquérir)

L'équipe médicale : un praticien hospitalier temps plein (A. Mouadil), 9 techniciennes et IDE.

Points forts du service

- Développer l'activité que souhaiterait le candidat (par exemple mais ce ne sont que des exemples, réadaptation, allerge, exploration des muscles respiratoires, développer des liens plus forts avec les services cliniques etc. ...)
- Lien fort avec les autres services du CHU
- Vous pouvez être encadré et formé : pas d'autonomie nécessaire pour commencer

→ **Contact** : Amèle Mouadil mouadil-a@chu-caen.fr 06.72.23.10.38

Postes libéraux à pourvoir

Cabinet à Nantes, Novembre 2020 :

Cabinet de 6 pneumologues, de profils différents, associés en SCM au sein du pôle de consultation d'une importante structure privée, recherche associé (e) pour renforcer l'activité.

Recrutement important, activité variée : consultations (EFR, sommeil, allergologie...)

Activité d'endoscopie bronchique, EBUS et minisonde

Unité d'hospitalisation de 10 lits de pneumologie dans l'hôpital privé attenant. Établissement renommé de 500 lits (dans le top 10 du Point depuis plus de 10 ans)

Cancérologie et chirurgie thoracique sur place, toutes spécialités, TDM, IRM, TEP sur place

Cabinet bien équipé : 1 pleth./bureau, gazomètre, échographe, 10 polygraphes, 1 poly EEG



Projets de développement : endoscopie interventionnelle, Efx -VO2 et réhabilitation...

Installation en secteur 1 ou 2, Poste disponible rapidement.

Intégration par statut de collaborateur possible.

Cadre de vie agréable, ville dynamique, nombreuses écoles, plages de l'Atlantique à 45 min !

→ **Contacts** : Dr JB. STERN : Dr.Sterne@groupeconfluent.fr / Dr M. Normand de la tranchade : Dr.Normand@groupeconfluent.fr

CABINET à la clinique Allera-Labrouste, Paris 15^{ème}, octobre 2020

Proposition de remplacement en cabinet au sein du centre de consultation de la clinique Allera-Labrouste Paris 15^{ème}, de janvier à l'été 2021. Une à plusieurs demi-journée(s) pour activité de pneumologie générale et de sommeil. Cabine d'EFR, gaz du sang et polygraphes disponibles. Possibilité de polysomnographie à la clinique. Si souhaité, avis pour les patients hospitalisés à la clinique. Patientèle jeune, recrutement Doctolib essentiellement, secrétariat sur place. Logiciel santé efficient, tout informatisé, télétransmission, secteur 1. Pas de garde ni astreinte, jour(s) de remplacement souple(s), samedi matin possible. Le remplaçant doit être inscrit à l'Ordre et avoir un numéro URSSAF.

→ **Contact**: Claire GAZANIOL, drgazaniol@gmail.com"

CABINET DE PNEUMOLOGIE DU POINT MEDICAL à DIJON, juillet 2020 :

RECHERCHE 1 PNEUMOLOGUE (association SCM)

Activité libérale au cabinet : Pléthysmographie, radiographie, Gaz du sang, polygraphie respiratoire, allergologie respiratoire

Activité hospitalière (CHU Hôpital privé Dijon bourgogne) : endoscopie bronchique

→ **Contact** : Dr Nathalie Tupin dr-tupin@wanadoo.fr 0380703840

CABINET DE PNEUMOLOGIE – RENNES – JUIN 2021 (DÉPART EN RETRAITE)

En raison de mon départ en retraite, fin juin 2021, je cherche un successeur. Je travaille au sein d'un cabinet de pneumologie libérale, à Rennes, comportant huit associés et trois collaboratrices.

Nous pratiquons la pneumologie dans toutes ses différentes activités : consultations, hospitalisations, oncologie et chimiothérapie, fibroscopie, EFR, écho-endoscopie, sommeil (polygraphie et polysomnographie), ventilation de domicile, hôpital de jour, réhabilitation respiratoire.

Le cabinet est situé dans une clinique (Clinique Saint-Laurent) d'environ 350 lits : pneumologie, cardiologie (urgences cardiologiques, coronarographie, rythmologie, etc.), chirurgie thoracique (dont oncologie), orthopédie, médecine polyvalente, soins de suite, unité de psychiatrie comportant de l'addictologie et tabacologie. La clinique comporte également un cabinet de pédiatrie et d'allergologie.

Nous recherchons un successeur temps plein (cinq jours par semaine). Association de type SELARL. Participation aux astreintes de pneumologie des week-ends (environ 7 WE par an).

→ **Contact** : Dr Vincent MASSART : massart.vincent@orange.fr

