

RMMAD

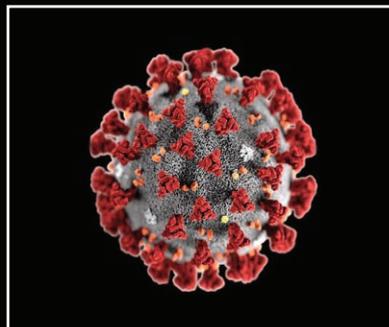
Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

- **Physiopathologie de la maladie COVID-19**

- **Tube digestif et COVID-19**

- **Endoscopie et COVID-19**

- **MICI et COVID-19**



Avril 2020

RMMAD^{N°28}

Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

Fondateur de la publication

Pr A.Essaid el feydi

Directrices de la publication

Pr K.Krati / Pr W.Badre

Rédacteurs en chef

Pr A.Aourarh / Pr F.Ajana

Comité de lecture :

Pr K.Krati / Pr I.Mellouki

Pr W.Hliwa / Pr I.Benelbaghdadi /

Pr M.Abkari / Pr S.Oubaha

Pr Z.Samlani / Pr M.Benazzouz

Pr N.Aqodad / Pr d.Benajah /

Pr W.Badre / Pr I.Errabih / Pr F.Ajana

Pr H.Seddik/ Pr.N.Kabbaj

Comité de rédaction

Pr A.Cherkaoui / Pr A.Benkirane /

Pr R.Alaoui / Pr N.Amrani

Pr M.Tahiri / Pr F.Haddad /

Pr A.Ibrahimi / Pr N.Kabbaj

Pr W.Khannoussi / Pr A.Ait.Errami

Pr Kharrass / Pr.Z.Ismaili

Correspondants

Dr.Fz.Lairani / Dr.I.Harak

Assistants à la rédaction

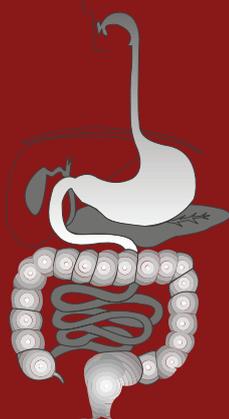
Dr.Fz.Lairani / Dr.ONacir

Contact

contact.rmmad@gmail.com

Sommaire

■ EDITORIAL	02
■ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE COVID-19	03
■ COVID 19 : Tableau clinique et diagnostic positif	09
■ MISES AU POINT :	
- COVID-19 et tube digestif	14
- COVID-19 et endoscopie digestive	21
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à l'ère de la pandémie du COVID-19	24
- L'essentiel que doit savoir l'hépatologue pendant la pandémie du COVID 19	33
- Traitement du COVID-19 : interactions médicamenteuses avec les traitements usuels en hépato-gastroentérologie	37
- Prise en charge des cancers digestifs à l'ère de la pandémie du COVID-19	44
■ LU POUR VOUS :	
Covid-19 et foie : fenêtre sur les recommandations des sociétés savantes	51
■ FICHE TECHNIQUE :	
Procédure de prélèvement nasopharyngé pour le diagnostic de COVID-19	60
■ RECOMMANDATIONS :	
o Conseils de bonnes pratiques cliniques émis par la SMED sur la pratique de l'endoscopie digestive dans le cadre de la Pandémie de COVID-19	64
o Gestion des effets secondaires gastro-intestinaux lors du traitement du coronavirus	72
o Vers une reprise de l'activité normale d'un service de gastroentérologie transformé en unité COVID19	73
■ AGENDA	76





vaincre les...

vomissements & les nausées avec...

Solution buvable 0,1%

Gouttes buvables 0,4%
10 gouttes contiennent
1 mg de métopimazine

Suppositoires 5mg

VOGALENE®
METOPIMAZINE



* 1 cuillère à café = 5ml = 5mg de Métopimazine

NOM DE LA SPECIALITE : VOGALENE 0,1%, VOGALENE 0,4% et VOGALENE 5 mg. **DENOMINATION COMMUNE :** Métopimazine. **CLASSE PHARMACOLOGIQUE OU THERAPEUTIQUE :** Antiémétiques et antinauséux. (Code ATC: A04AD05, A: Appareil digestif et métabolisme). **FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) ET PRESENTATION(S) :** VOGALENE 0,1% : Solution buvable à 0,1 % en flacon de 150 ml. VOGALENE 0,4% : Solution buvable en flacon de 30 ml + compte gouttes. VOGALENE 5mg : Suppositoire, boîte de 10 suppositoires. **COMPOSITION :** VOGALENE 0,1% : Principe actif : Métopimazine.....0,1000 g. Excipients : Acide ascorbique, Citrate de sodium, Métabisulfite de sodium, Saccharine sodique, Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), Parahydroxybenzoate de propyle (E216), Glycérine, Alcool éthylique à 96,5% v/v, Essence d'oranges douces à 70% v/v, Sirop de sucre concentré, Eau purifiée.....q.s.p 100,00 ml. Excipients à effet notoire : Sulfite, Saccharose, Ethanol, Sodium, Parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle. VOGALENE 0,4% : Principe actif : Métopimazine 0,400 g. Excipients : Acide citrique monohydraté, Acide ascorbique, Citrate de sodium, Disulfite de sodium, Sucre cristalline, Glycérol, Alcool éthylique à 95°, Soluté alcoolique d'orange à 70°. Eau purifiée q.s.p 100 ml. Excipients à effet notoire : Sodium, Disulfite de sodium, Saccharose, Alcool. VOGALENE 5mg : Principe actif : Métopimazine 0,005g. Excipient : Glycérides hémi-synthétiques solides. Pour un suppositoire de 2g. Excipients à effet notoire: Sans objet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Anti-émétique appartenant à la classe chimique des phénothiazines, la métopimazine se caractérise par une activité anti-dopaminergique étiotrope (activité anti-apomorphine) en raison de son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement symptomatique des nausées et vomissements. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas de : -Risque de glaucome à angle fermé. -Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques. -Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique « Composition ». -En association avec tous les dopaminergiques ou la lévodopa (cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions). -Allongement de l'intervalle QT de l'ECG. **EFFETS SECONDAIRES :** Selon les conventions en vigueur, les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 et < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000 et < 1/100), rare (> 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Pour VOGALENE 0,1% et VOGALENE 5 mg : → Affections du système immunitaire : Rares : Manifestations aiguës d'hypersensibilité : urticaire, gêne respiratoire ou laryngée voire œdème de Quincke. Pour VOGALENE 0,1%, VOGALENE 0,4% et VOGALENE 5 mg : → Affections du système nerveux : Rares : Sédation ou somnolence. Très rares : Symptômes extrapyramidaux : dyskinésies précoces : torticolis spasmodiques, crises oculogyrées, trismus* possibilité de dyskinésies tardives comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées. → Affections vasculaires (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Rares : Hypotension orthostatique (observée en particulier avec la forme injectable). → Affections gastro-intestinales : Rares : Sécheresse de la bouche. Très rares : Constipation. → Affections oculaires : Très rares : Troubles de l'accommodation. → Affections rénales et urinaires : Très rares : Rétention urinaire → Affections endocriniennes : Rares : Hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée. → Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rares : Rashs ou éruptions cutanées. → Affections des organes de reproduction et du sein : Rares : Impuissance, frigidité. - Des cas de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT ont été rapportés : si tel est le cas, le traitement par métopimazine doit être immédiatement arrêté. * Les symptômes extrapyramidaux ont été généralement rapportés en début de traitement et ont été réversibles à l'arrêt du traitement. Un traitement symptomatique peut être administré (benzodiazépine chez l'enfant et benzodiazépine et/ou antiparkinsonien anticholinergique chez l'adulte). Uniquement pour VOGALENE 0,4% : En raison de la présence de disulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. **PHENOMENES TOXIQUES OU D'INTOLERANCE POSSIBLES ET EVENTUELS :** Surdosage : A dose massive (5 fois la dose thérapeutique), la métopimazine entraîne une dépression du système nerveux central (sommolence, coma vigili), une hypotonie ou une hypotension artérielle. Aucun décès n'a été rapporté. En cas d'intoxication aiguë par VOGALENE 0,1% et VOGALENE 5mg, un traitement symptomatique des troubles observés pourra être administré. En cas d'intoxication aiguë VOGALENE 0,4%, un lavage gastrique, si le malade est vu tôt, sera effectué ainsi qu'un traitement symptomatique des troubles observés. **POSOLOGIE USUELLE, VOIES ET MODES D'ADMINISTRATION :** Pour VOGALENE 0,1% : Une cuillère à café contient 5 mg de Métopimazine. La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de renouveler l'administration, jusqu'à trois fois par jour. Cesser le traitement dès disparition des symptômes. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours. Adulte et adolescent (plus de 12 ans) : La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg/jour à répartir en 3 prises, soit 1 à 2 cuillères à café par prise, jusqu'à 3 fois par jour (3 à 6 cuillères à café par jour maximum). Nourrissons et enfants : • Enfant de plus de 15 kg : La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg/jour à répartir en 3 prises, soit 1 à 2 cuillères à café par prise, jusqu'à 3 fois par jour (1 et 1/2 à 3 cuillères à café par jour maximum). • Enfant jusqu'à 15 kg : La dose maximale recommandée est de 1 mg par kg de poids et par jour à répartir en 3 prises. Pour obtenir une posologie inférieure à 7,5 mg (7,5Kg) par jour, utiliser la forme « VOGALENE 0,40% Gouttes », pour plus de précisions, se référer à la posologie et au mode d'administration de cette forme. Mode d'administration : La prise se fera de préférence 15 minutes avant les repas avec un intervalle minimal de 4 à 6 heures entre 2 administrations. Ce médicament s'administre par voie orale au moyen d'une cuillère à café. Pour VOGALENE 0,4% : 10 gouttes contiennent 1 mg de métopimazine. La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles : Adultes : 15 à 30 mg/jour. Enfants de 6 à 12 ans : 7,5 à 15 mg/jour. Enfants de moins de 6 ans : 1 mg par kilo et par jour. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours. Pour VOGALENE 5 mg : Chaque suppositoire contient 5 mg de métopimazine. La posologie est à adapter en fonction de l'âge. Utiliser la forme « VOGALENE 0,40% Gouttes », pour plus de précisions, se référer à la posologie et au mode d'administration de cette forme. Mode d'administration : Voie rectale. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Mises en garde spéciales : Pour VOGALENE 0,1% : - Ce produit contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. - Ce médicament contient de l'éthanol. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. - Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose/isomaltase. - Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). - Ce médicament contient du sodium : à prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Pour VOGALENE 0,4% : Ce produit contient du disulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme « cf. Effets indésirables ». Ce médicament contient 10,8 % de vol d'éthanol (alcool) soit 25 mg d'alcool pour 10 gouttes. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose/isomaltase. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par prise, c'est-à-dire « sans sodium ». **Précautions d'emploi :** La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool (cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions). **Prudence :** Chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité : risque d'effets sédatifs, d'hypotension. • En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique : risque de surdosage éventuel. Uniquement pour VOGALENE 0,1% : Ce médicament contient du saccharose : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament contient du sodium : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Grossesse et allaitement : Ce médicament doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse et l'allaitement, en l'absence de données cliniques exploitables. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :** Médicaments sédatifs : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Associations contre-indiquées : Dopaminergiques (tous) : Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique antiémétique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. Associations déconseillées : Alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte : Anti-hypertenseurs : Effet anti-hypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif). Autres dépressifs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, autres : baclofène, pizotifène, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Béta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) : Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Médicaments atropiniques : Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc... Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine. Dérivés nitrés et apparentés : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques. Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou charbon à distance du neuroleptique (plus de 2 heures, si possible). **DESIGNATION DES TABLEAUX EVENTUELS :** Tableau C (liste II). **CODE/DATE DE REVISION :** VOGALENE 0,1% et VOGALENE 5 mg : ML.03.2018 et VOGALENE 0,4% : ML.08.2019 Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diouri, Casablanca, Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53.

CP/FEK/VOG/AR0919/H20



LE COVID-19

Pr My Hicham AFIF Chef de service des Maladies Respiratoires de l'Hôpital 20 Août, CHU Ibn Rochd.
Président de la Société Marocaine des Maladies Respiratoires

Le Covid-19 est une maladie infectieuse émergente, provoquée par un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2, apparue le 17 novembre 2019, dans la ville de Wuhan en Chine continentale et qui s'est propagée par la suite dans le monde entier. Le jeudi 30 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré l'état d'urgence de santé publique de portée internationale et a annoncé le 11 mars 2020, que le Covid-19 peut être qualifié de pandémie. Elle a recommandé les mesures de protection essentielles pour renforcer la prévention et éviter la saturation des structures de soins.

Au Maroc, dès la déclaration du premier cas confirmé de covid-19, le 02 mars 2020 et suite aux directives éclairées de SA MAJESTE LE ROI MOHAMMED VI, que Dieu l'Assiste, le gouvernement a adopté une série de mesures qui ont permis de mettre en place une stratégie de riposte efficace, afin de limiter considérablement la propagation du virus sur le sol marocain. En effet, le gouvernement a procédé à la fermeture des frontières terrestres, aériennes et maritimes. Puis, il a ordonné, le 16 mars 2020, la fermeture des crèches, des écoles, des collèges, des lycées et des universités, ainsi que de nombreux espaces et domaines publics. Le 20 mars, il a décrété l'état d'urgence sanitaire, en vigueur jusqu'au 20 avril 2020, puis l'a prorogé jusqu'au 20 mai 2020, vu l'évolution de la pandémie.

Par ailleurs, à la lumière des recommandations du Comité Technique et Scientifique Consultatif du Programme National de Prévention et de Contrôle de la Grippe et des Infections Respiratoires Aigües, le Ministère de la Santé a adopté des définitions des cas suspects, qu'il a mis à jour au fur et à mesure de l'évolution de la situation épidémique du Covid-19 au Maroc. Il a aussi adopté les tests PCR pour le diagnostic positif de la maladie, comme le recommande l'OMS, depuis le début de l'épidémie. Parallèlement, les autorités sanitaires ont mis en place les protocoles thérapeutiques et les critères de transfert en réanimation pour une meilleure prise en charge des patients Covid-19. Le samedi 11 avril 2020, le ministère de la Santé a décidé d'étendre la réalisation des tests à tous les CHUs du Maroc. C'est ainsi que ces derniers ont été équipés pour accomplir cette mission d'analyses et participer à l'accélération de la détection des cas et à la réduction du délai de d'attente des résultats.

Le 06 mai, le nombre de cas Covid-19 confirmés dans le monde a atteint 3.759.705, avec un taux de guérison de 33,03% et un taux de létalité de 7%. Alors qu'au Maroc, à ce jour, le nombre de cas confirmés est de 5.408, avec un taux de guérison de 37,3% et un taux de létalité de 3,38%.

Les dispositifs et les mesures sanitaires et préventives entrepris par notre pays ont permis de cerner la propagation du Covid-19 et de minimiser ses impacts sanitaires et économiques.

Physiopathologie de la maladie COVID-19

L. Essaadouni. 1, K. Krati.2

1- Service de Médecine Interne, CHU Mohamed VI, Marrakech, Faculté de Médecine et de pharmacie, université Cadi Ayyad Marrakech

2- Service de gastroentérologie, CHU Mohamed VI, Marrakech, Faculté de Médecine et de pharmacie, université Cadi Ayyad Marrakech

1- Introduction

Les Coronas virus (CoV) représentent une grande famille de virus à ARN simple brin, qui peut infecter les animaux ainsi que l'homme, provoquant des maladies respiratoires, gastro-intestinales, hépatiques et neurologiques [1].

Les CoV sont divisés en quatre genres: alpha-coronavirus, betacoronavirus, gamma-coronavirus et delta-coronavirus [2]. De nouveaux coronavirus semblent émerger périodiquement chez l'homme, principalement en raison de la forte prévalence, la large distribution, la grande diversité génétique, la recombinaison fréquente de leurs génomes, ainsi que l'augmentation du contact avec l'animal [3, 4].

En fin décembre 2019, un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), a été identifié entraînant une épidémie mondiale. Dans les 3 mois suivants, le SRAS-CoV-2 s'est propagé rapidement de la ville de Wuhan à toute la Chine, et puis à plus de 212 pays. A cette date, un total 3756265 patients infectés par le COVID-19 et 259436 décès.

Un large éventail de manifestations cliniques est observé chez les patients atteints de SRAS-CoV-2 : maladie modérée, sévère, rapidement évolutive et fulminante, la physiopathologie n'est pas clairement élucidée mais fait intervenir une réponse inflammatoire systémique exagérée responsable des principales lésions pulmonaires et systémiques.

Le but de cet article est de mettre le point sur l'état actuel des connaissances concernant la physiopathologie liée à virus

2- Physiopathologie

a- Portes d'entrée du virus et propagation

Le SRAS-CoV-2 est principalement transmis par les gouttelettes respiratoires et le contact oro-fécal [5].

La réplication virale est présumée se faire en premier lieu dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures (cavité nasale et pharynx), avec multiplication ultérieure dans les voies respiratoires basses et la muqueuse gastro-intestinale [6], provoquant une virémie légère. A ce stade, l'infection est contrôlée et les patients sont asymptomatiques

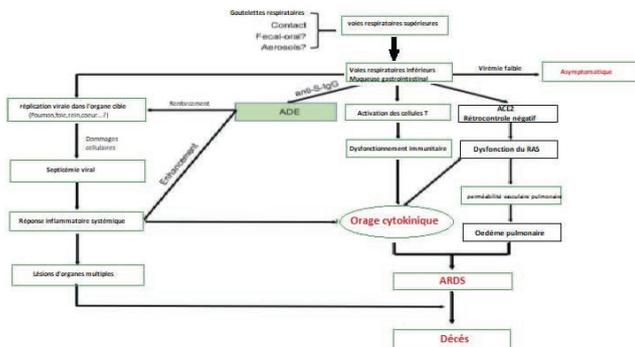
Certains patients peuvent également présenter des symptômes non respiratoires tels qu'une diarrhée, une atteinte aigue hépatique, cardiaque ou rénale [7- 10]. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) est largement exprimée dans la muqueuse nasale, les bronches, les poumons, le cœur, l'œsophage, les reins, l'estomac, la vessie et l'iléon. Le SRAS-CoV-2 a un tropisme potentiel pour ces organes [11]. Figure [1]

Récemment, le tropisme du SARS-CoV-2 pour les tissus testiculaires a également été évoqué entravant la fertilité chez les jeunes patients [12].

b- Déclenchement de la réponse immunitaire

Aucune étude détaillée concernant la réponse immunitaire à SRAS-CoV-2 n'a été rapportée à ce jour. En général, après une infection au SRAS-CoV Figure.[2], l'antigène viral est d'abord reconnu par le système immunitaire inné grâce à des récepteurs de reconnaissance de formes (PRF), y compris les récepteurs de type C lectine, Toll-like récepteur (TLR), récepteur de type NOD (NLR) et RIG-I like récepteur (RLR) [13].

Figure : 1. Pathogenèse de l'infection par le SRAS-CoV-2



Adapté : Yuefei Jin, Haiyan Yang , Wangquan Ji, Weidong Wu ,Shuaiyin Chen ,

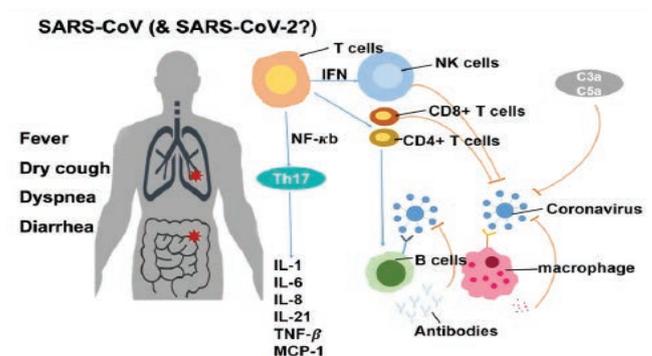
Weiguo Zhang and Guangcai Duan . virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses 2020, 12, 372;

À travers différentes voies, le virus induit l'expression des facteurs de l'inflammation, la maturation des cellules dendritiques et la synthèse des interférons de type I (IFN), ces derniers limitent la propagation du virus et accélèrent la phagocytose des antigènes viraux par les macrophages [13]. Cependant, la protéine N de SARSCoV peut entraîner l'échappement du virus à la réponse immunitaire [14].

Aussitôt, la réponse immunitaire adaptative est mise en œuvre par le biais des lymphocytes T CD4 + et T CD8 +. Les lymphocytes T CD4 + stimulent la production par les lymphocytes B

d'anticorps spécifiques du virus, les lymphocytes T CD8 + tuent directement les cellules infectées par le virus. Les cellules T auxiliaires produisent des cytokines pro-inflammatoires. Cependant, le CoV peut inhiber les fonctions des cellules T en induisant l'apoptose des lymphocytes T. Le système du complément tels que C3a et C5a joue également un rôle essentiel dans la lutte contre l'infection virale [15,16]. Ceci crée une réaction excessive du système immunitaire qui génère un grand nombre de radicaux libres localement causant de graves dommages aux niveau des poumons et des autres organes entraînant le décès [17].

Figure : 2. La réponse immune de l'hôte à l'infection par Coronavirus



Adapté : Ye Yi, Philip N.P. Lagniton, Sen Ye, Enqin Li and Ren-He Xu.

COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. Int. J. Biol. Sci. 2020, Vol. 16

c- Le rôle des Cytokines de l'inflammation

La réplication virale initiale rapide entraîne la mort des cellules épithéliales et endothéliales et une fuite vasculaire, déclenchant la production exagérée des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires [18] qui comprennent : l'IL1-β, IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 basique, GCSF, GMCSF, IFNγ, IP10, MCP1, MIP1α, MIP1β, PDGFB, TNFα et le VEGFA.

Au cours de certaines formes grave ont été retrouvées des niveaux élevés des cytokines pro-inflammatoires dont IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1α et TNFα dont le taux est corrélé à la sévérité de la maladie. Lors des atteintes graves, il existe une réduction avec hyper activation des lymphocytes T CD4 et CD8 ; de ce faite, une lymphopénie qui représente un facteur important de gravité et de mortalité

d- Le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Le niveau d'expression de l'ACE2 semble jouer un rôle primordial dans l'infection à COVID-19. En effet cette enzyme est largement exprimée dans la muqueuse nasale, les bronches, les poumons, le cœur, l'œsophage, les reins, l'estomac, la vessie et l'iléon. La

SRAS-CoV-2 a un tropisme potentiel pour ces organes [11]. Cependant, son rôle exact semble complexe avec potentiellement un rôle délétère lors de la phase de contamination virale puis servant de récepteur au COVID-19. En effet, le niveau de sévérité clinique est corrélé au niveau d'expression d' ACE2 . Elle jouerait également un rôle bénéfique lors de la phase d'installation des lésions tissulaires inflammatoires causées par le COVID-19 [19].

3- Conséquences anatomopathologiques

Les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie à COVID-19[20] incluent des dommages alvéolaires bilatéraux avec des exsudats fibromyxoïdes cellulaires, un oedème pulmonaire, une desquamation des pneumocytes et formation de membrane hyaline. Il existe également un infiltrat inflammatoire interstitiel mononucléé et à prédominance lymphocytaire.

Dans les espaces inter alvéolaires on note des cellules syncytiales multinuclées avec des pneumocytes hypertrophiques atypiques caractérisées par de gros noyaux, granuleux amphophiles de type cytopathique. Une stéatose microvasculaire modérée et une activité lobulaire et portale modérées ont été observées dans les échantillons des biopsies hépatiques. Seuls quelques infiltrats inflammatoires interstitiels mononucléés ont été retrouvés dans le tissu cardiaque, ce qui signifie que l'atteinte cardiaque n'est pas directement liée au le SRAS-CoV-2 [20].

4- Implications cliniques :

a- Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

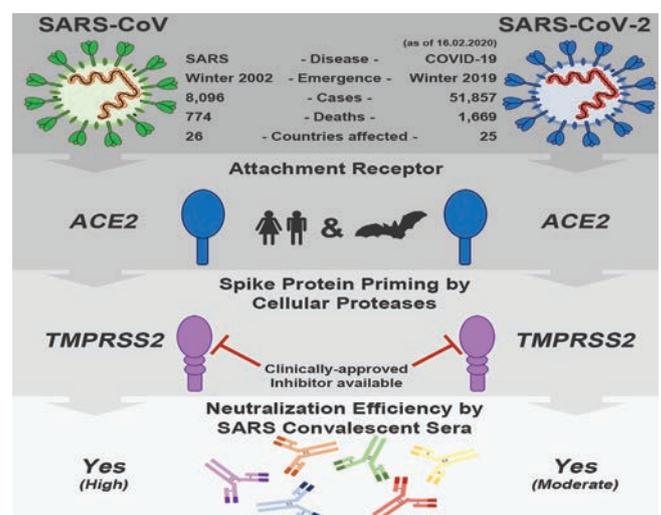
Les études ont montré que la susceptibilité génétique et les cytokines inflammatoires concourent étroitement à la survenue du SDRA. Plus de 40 gènes candidats dont celui de l'ACE2, de l'interleukine 10 (IL-10),

du facteur de nécrose tumorale (TNF) et du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), sont associés au développement du SARDS [21]. Il a également été démontré que l'augmentation des taux plasmatiques de l'IL-6 et de l'IL-8 était liée à la survenue du SDRA [22]. Ces biomarqueurs suggèrent à la fois une explication moléculaire des SDRA et un traitement possible suite à une infection SARS-CoV-2.

b- L'atteinte gastro intestinale

L'entrée du SRAS-CoV dans une cellule hôte est médiée par l'interaction entre les spicules ancrées à l'enveloppe et le récepteur de l'hôte, consistant en l'ACE2 [23]. La spicule est fonctionnellement composée de deux sous-unités, S1 et S2. La première favorise l'attachement du virus à la membrane de la cellule hôte, tandis que la seconde favorise la fusion des deux membranes cellulaires. Ce processus nécessite un amorçage par des sérines protéases cellulaires (TMPRSS2), qui permettent le clivage des protéines de pointe, régulant l'ensemble du mécanisme [24]. Figure : [3]

Figure : 3 : Attachement du virus à la membrane cellulaire



D'après : Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;S0092-8674(20)30229-4.

L'infectiosité virale dépend principalement de l'affinité de liaison avec le récepteur ACE2.

Des études structurales [25- 27] ont montré que le nouveau SRAS CoV-2 non seulement se lie à l'ACE2, mais son affinité pour l'ACE2 humain est significativement plus forte (10- 20 fois plus) [28] que son prédécesseur SRAS-CoV(2003).

Une analyse bioinformatique basée sur les transcritomes unicellulaires a révélé que l'ACE2 était exprimée sur les cellules l'œsophage supérieur, et les entérocytes. De plus, d'autres études ont fourni la preuve que les coronavirus peuvent infecter le tractus gastro-intestinal, car une forte co-expression de l'ACE2 et le TMPRSS2 ont été détectées dans les entérocytes, ainsi que dans l'œsophage [28].

Bien que les mécanismes spécifiques impliqués dans la pathogenèse de la diarrhée ne soient pas entièrement connus, l'infection est susceptible de provoquer une altération de la perméabilité intestinale, entraînant une dysfonction des entérocytes avec malabsorption [28]. En outre, il a été proposé que l'ACE2 intestinale est impliquée dans l'absorption des acides aminés alimentaires, régulant l'expression des peptides antimicrobiens et favorisant l'homéostasie du microbiome intestinal [29]. Des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier les mécanismes sous-jacents à la diarrhée dans ces infections virales et définir la corrélation entre les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux [30].

5- Implications thérapeutiques [31]

À l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament ou vaccin antiviral spécifique pour traiter ou prévenir le SRAS-CoV-2. Des stratégies thérapeutiques sont recommandées pour la pratique clinique. En se basant sur les connaissances actuelles en physiopathologie, les traitements suivants peuvent être discutés : Les cytokines antivirales de type IFN I agissant

par l'inhibition de la réplication virale dans les cellules cibles.

Les antiviraux : tel que la Ribavirine, l'association Lopinavir/ritonavir, le Remdesivir, et le Nelfinavir agissant par le biais de l'inhibition de la réplication virale. La Chloroquine possède de nombreuses propriétés biochimiques notamment antivirales et qui s'est avérée être un puissant inhibiteur du SRAS-CoV en interférant avec l'ACE2. Le Plasma des convalescents qui est récemment largement recommandé, les anticorps monoclonaux par le biais de la neutralisation virale et le blocage de la liaison de la protéine S virale à l'ACE ainsi que la vaccination

6- Conclusion

Les données actuelles sur la pathogenèse de l'infection par le COVID-19 sont très limitées mais font intervenir une réponse inflammatoire systémique exagérée responsable des principales lésions pulmonaires et systémiques. Plusieurs questions restent posées et représentent une piste intéressante pour la recherche et bien que les études ont montré que le SRAS-CoV-2 se lie à l'ACE2, on ignore le mécanisme exact de pénétration du virus dans les cellules des voies respiratoires et comment il provoque des phénomènes pathologiques. Sans réponses claires à ces questions, on ne peut envisager un traitement efficace.

7- Bibliographie

- 1- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- 2- Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res* 2015; 206:120-33.
- 3- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N*

Engl J Med 2020; 382:727-33.

4- Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-92.

5- General Office of National Health Commission; General Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic and treatment protocol for Novel Coronavirus Pneumonia; (Trial version 6). Available online: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7-da8aefc2.shtml>: (accessed on 20 February 2020).

6- Xiao, F.; Tang, M.; Zheng, X.; Li, C.; He, J.; Hong, Z.; Huang, S.; Zhang, Z.; Lin, X.; Fang, Z.; et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.

7- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020, 395, 497–506.

8- Cheng, Y.; Luo, R.; Wang, K.; Zhang, M.; Wang, Z.; Dong, L.; Li, J.; Yao, Y.; Ge, S.; Xu, G. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.

9- Guan, G.W.; Gao, L.; Wang, J.W.; Wen, X.J.; Mao, T.H.; Peng, S.W.; Zhang, T.; Chen, X.M.; Lu, F.M. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Chin. J. Hepatol.* 2020, 28, E002.

10- Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.

11- Zou, X.; Chen, K.; Zou, J.; Han, P.; Hao, J.; Han, Z. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020, 1–8.

12- Fan, C.; Li, K.; Ding, Y.; Lu, W.L.; Wang, J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *medRxiv* 2020.

13- Ben Addi A, Lefort A, Hua X, Libert F, Communi D, Ledent C, et al. Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. *European journal of immunology.* 2008; 38: 1610-20.

14- Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes.* 2011; 42: 37-45.

15- Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 1636-50

16- Traggiai E, Becker S, Subbarao K, Kolesnikova L, Uematsu Y, Gismondo MR, et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10: 871-5.

17- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology.* 2017; 39: 529-39.

18- Yang, M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection.

- 19- Anne-Claire N. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19. *Thérapie*. 03 2020.
- 20- Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020.
- 21- Meyer, N.J.; Christie, J.D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir.Crit. Care Med*. 2013, 34, 459–474.
- 22- Thompson, B.T.; Chambers, R.C.; Liu, K.D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2017,377, 562–572.
- 23- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–192.
- 24- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30229-4.
- 25- Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020; 94(7).
- 26- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260–1263.
- 27- Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020:2020.01.30.
- 28- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30281-X.
- 29- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012;487:477–481.
- 30- Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019. Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;10.1111/1751-2980.12851
- 31- Yuefei Jin, Haiyan Yang , Wangquan Ji, Weidong Wu , Shuaiyin Chen , Weiguo Zhang and Guangcai Duan . virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020, 12, 372;

COVID 19 : Tableau clinique et diagnostic positif

Hasna Jabri, My Hicham Afif

Service des maladies respiratoires, Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd Casablanca

Introduction :

La maladie à coronavirus 2019 nommé par l'OMS Covid-19 est une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale causée par un nouveau coronavirus, appelé SARS-CoV-2 [1]. La transmission interhumaine a entraîné la propagation du virus de la Chine vers la Thaïlande puis vers d'autres pays. L'infection a été déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 [2].

Présentations cliniques du COVID19

La période d'incubation s'étend sur les 14 jours suivant l'exposition. La médiane se situerait entre 4 et 5 jours après le contage. 97,5 % des patients développeraient des symptômes dans les 11,5 jours et 2,5 % dans les 2,2 jours.

Initialement, le retour d'une zone d'endémie comme la Chine ou l'Italie du nord, puis le séjour à proximité d'un cluster, dans les 14 jours, rendaient possible la contamination par le virus. Au stade de pandémie, le tableau clinique rend à lui seul probable l'infestation.

Le SARS-CoV-2 affecte principalement la fonction respiratoire et peut être responsable d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) mettant en jeu le pronostic vital du patient en l'occurrence celui avec des comorbidités. L'infection par le SARS-CoV-2 est le plus souvent observée chez les hommes adultes, dont l'âge médian est compris entre 34 et 59 ans [3, 4, 5]. Le SARS-CoV-2 est également plus susceptible d'infecter les personnes atteintes de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires et le diabète [6]. La proportion la plus élevée de cas graves survient chez les adultes âgés de plus de 60 ans.

Dans les différentes séries publiées dans la littérature, peu de cas de COVID-19 ont été signalés chez des enfants de moins de 15 ans [3,4,5].

L'atteinte chez l'enfant représenterait entre 2 et 6 % des cas. Les caractéristiques cliniques des enfants infectés varient, mais la plupart des symptômes sont légers, sans fièvre ni pneumonie. Ces atteintes sont de bon pronostic [7].

Les symptômes du Covid-19 s'installent de manière progressive. La maladie se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire, mais d'autres atteintes plus variées ont été rapportées.

Dans les trois études de Wu et al., Guan et al. et Zhou et al., les signes cardinaux du COVID-19 associaient une fièvre supérieure à 37,5°C dans 88,7% à 94% des cas, une toux sèche dans 67,8% à 81,1% des cas, des expectorations dans 23 à 41,3% des cas et une dyspnée dans 18,7% à 39,8% des cas, survenant dans les premiers jours de l'infection [8,9,10], et qui peut apparaître secondairement entre le 5ème et le 8ème jour. Elle conduit le plus souvent à l'hospitalisation. De plus, l'évolution redoutable de l'atteinte respiratoire peut être le SDRA chez 20 % des malades dyspnéiques après un délai médian de 8 jours d'évolution. Par ailleurs, des myalgies étaient fréquentes (14,9-32,3%). Un début de maladie par des symptômes digestifs est décrit, tels que la diarrhée (3,8-5%) et les nausées / vomissements (4-5%) [8,9,10,11]. Les signes respiratoires apparaissent secondairement. Certains patients présentaient une anosmie sans obstruction nasale et une agueusie. Cette symptomatologie pourrait résulter d'une obstruction bilatérale inflammatoire des fentes olfactives causée par l'infection par le SARS-CoV-2 [12].

Mao et al., ont rapporté que 36,4 % des 214 patients inclus présentaient des signes neurologiques (une confusion (14,8%), une atteinte neuro-musculaire (19,3%) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7%) [13].

Une souffrance myocardique est retrouvée chez 10 à 20% des patients. Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, et qui semblent être associées aux formes sévères de la maladie [14].

Enfin, des lésions cutanées ont été décrites, sans pouvoir confirmer formellement leur lien avec l'infection au SARS-CoV-2. Elles sont à type de lésions maculo-papuleuses érythémateuses touchant exclusivement le visage, et des lésions à types d'engelures [15]. Par ailleurs, les sujets infectés par le COVID-19 peuvent rester asymptomatiques (20 à 40% de tous les sujets infectés). Il existe deux cas de figure ; soit qu'il s'agit d'un patient chez qui l'infection est encore trop précoce pour être symptomatique ou d'un patient qui restera asymptomatique pendant toute la durée de l'infection [16]. Ces patients asymptomatiques peuvent transmettre le virus. Il a été démontré que les charges virales dans les écouvillons nasaux entre les sujets asymptomatiques et symptomatiques ne différaient pas significativement, suggérant le même potentiel de transmission du virus [17].

Des formes asymptomatiques sont décrites. 50 % des patients testés positifs à bord d'un bateau de croisière étaient asymptomatiques. Dans une série de patients asymptomatiques ayant bénéficié d'une tomographie thoracique, la moitié avait des images typiques d'infection par le COVID 19.

Selon la gravité de ces présentations cliniques une classification a été proposée comme suit [18] :

1. Forme légère ou non compliquée : sans pneumonie radiologique
2. Forme modérée ou pneumonie non sévère : pneumonie clinique et/ou radiologique avec ou sans fièvre
3. Forme sévère ou pneumonie sévère ou sepsis :
 - Présence d'un des critères suivant
 - Saturation en oxygène < 93%

- Tachypnée (fréquence respiratoire > 30/min) ;
- PaO₂ / FiO₂ <300 mmHg
- Ou une oxygénodépendance

4. Forme critique:

- Choc septique
- Détresse respiratoire aigüe, SDRA
- Défaillance multiviscérale

L'évolution est le plus souvent (80 %) favorable et brève. La température décroît en 2 à 4 jours, parallèlement aux autres signes. L'asthénie et la toux peuvent persister plus de 2 semaines.

Un score Quick-Sofa >1 (la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire ≥ 22/minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow <15), pression artérielle ≤ 100 mmHg) est significativement associé à la mortalité en analyse multivariée [9].

La mortalité est évaluée à 2,3 %, exclusivement dans les formes graves. La mortalité en réanimation se situerait entre 20 et 40 %. Le taux de létalité est estimé entre 0,5 et 0,94 % soit 10 à 20 % supérieur à la grippe [19].

Signes biologiques du COVID19

Les formes symptomatiques du COVID 19 s'accompagnent de plusieurs modifications biologiques. Il est recommandé de faire un bilan comportant une NFS, un ionogramme sanguin, une fonction rénale, un bilan hépatique, D-Dimères, LDH, CPK, protéine C-réactive et des hémocultures si fièvre.

Dans la grande étude de cohorte de Chine [8] la lymphopénie était présente chez 83% des patients, une thrombopénie chez 36% et une leucopénie chez 34%. Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive a été élevée à des niveaux modérés ; des taux élevés d'alanine aminotransférase et de D-dimères étaient moins fréquents.

Il ressort de plusieurs études publiées, que les facteurs biologiques prédictifs d'une aggravation clinique sont une hyperleucocytose à PNN, une lymphopénie profonde qui s'aggrave, une procal

citonine supérieure à 0,05 ng/ml, une hypoalbuminémie, une élévation des ASAT, LDH, CPK et un taux des D-dimères supérieur à 1 µg/L à l'admission [8]

D'autres types d'examens biologiques sont à demander pour pouvoir retenir le diagnostic de certitude de l'infection au SARS-CoV-2. Ces examens comprennent le test de Reverse Transcriptase-Polymérase Chain Reaction (RT-PCR), les tests rapides de détection des antigènes viraux et les tests rapides sérologiques. Ces tests requièrent des prélèvements préalables qui sont de type naso-pharyngés, respiratoires bas (expectorations, aspirations, lavage broncho-alvéolaire), ou digestives (selles). Le prélèvement le plus sensible semblait être le lavage bronchoalvéolaire (93%), suivi par les expectorations (72%). La RT-PCR sur écouvillon nasal, largement pratiquée, apparaissait moins sensible (63%) et devait être répétée pour diminuer la fréquence des faux-négatifs [20]. Quant aux tests sérologiques, ils ne sont pas encore fiables pour le diagnostic positif à ce jour.

Signes radiologiques du COVID19

La radiographie thoracique est moins sensible. Elle n'a de valeur que si elle montre des anomalies.

Le scanner thoracique sans injection en haute résolution et coupes fines est l'examen de référence avec une sensibilité de 97% et une spécificité faible de 25%. Il est indiqué dans le diagnostic du COVID 19 suspecté ou confirmé avec des signes de gravité clinique (dyspnée, désaturation...) initiaux ou secondaires. Cependant il n'a pas d'indication dans le dépistage de la maladie.

L'étude de Li et al. a montré que le tableau scannographique était celui d'une pneumopathie souvent bilatérale (95,2%) avec anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale, associant images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaississement des parois bronchiques et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique [21,22]. (Figure 1)

Sans pouvoir établir un lien entre la sévérité de la

maladie et l'extension des lésions scannographiques, la société française de radiologie a proposé une harmonisation de l'estimation de l'extension pulmonaire totale, qualifiée de légère entre 0 et 25%, modérée entre 25 et 50%, sévère entre 50 et 75% et critique au-delà de 75% (<https://ebulletin.radiologie.fr/covid19>). D'autres scores ont également été proposés. Enfin, l'échographie pleurale et pulmonaire semble être une bonne alternative au scanner surtout dans les services d'urgence, mais sa place dans la stratégie diagnostique reste à confirmer [23]

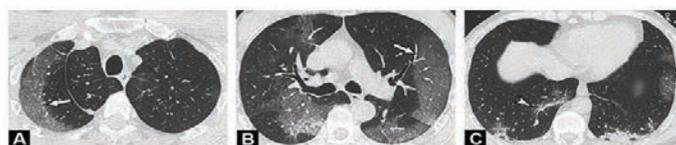


Figure 1 : TDM thoracique d'un cas confirmé COVID 19 montrant un aspect en verre dépoli périphérique et bilatéral (A,B), et des condensations linéaires basales bilatérales (C) [24]

Conclusion

Le COVID 19 est une infection émergente qui fait encore l'objet de nombreuses incertitudes. Sa présentation respiratoire est la plus fréquente. Son évolution est favorable dans la majorité des cas. Les personnes âgées avec comorbidités sont les plus vulnérables. Le diagnostic positif est confirmé par la RT PCR. Il reste probable devant les données de la clinique et du scanner thoracique.

Références

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
2. Okada P, Buathong R, Phuygun S, Thanadachakul T, Parnmen S, Wongboot W, et al. Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(8):2000097

3. Pre-p Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y et al: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020.
5. Chang, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, Sharma L: Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA 2020.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y et al: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020.
7. Shen KL, Yang YH: Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. World J Pediatr 2020
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet.2020;395(10229):1054–1062.
10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;e200994. doi:10.1001/jamaintern.med.2020.0994
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet2020;395(10223):497–506.doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
12. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa270
13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;10. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
14. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. 2020;e201291. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
15. CORONAVIRUS – COVID-19 – Événements SFD. <https://evenements-sfd.fr/coronavirus-covid-19/>. Consulté le 24 avril 2020
16. Yan Bai, MD; Lingsheng Yao, MD; Tao Wei, MD; Fei Tian, MD; Dong-Yan Jin, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 2020;323(14):1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565
17. Cereda D, Tirani M°, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, Trentini F, Guzzetta G et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.. 23 Mar 2020. Available from: <https://arxiv.org/abs/2003.09320> 1 .
18. Y. Wang, Y. Wang, Y Chen, Q. Qin ; Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19)

implicate special control measures ;J Med Virol. 2020;92:568–576

19. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) UpToDate Ed Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19/print>

20. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. J Med Virol. 2020;10. doi:10.1002/jmv.25786

21. Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. Invest Radiol. 2020;10. doi:10.1097/R

LI.0000000000000672

22. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19):a perspective from China. Radiology. 2020;200490. doi:10.1148/radiol.2020200490

23. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Ramos PM et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19)

24. C.Hani, N. H.Trieu,l. Saab, S.Dan-geard,S.Bennani,G.Chassagnon,M-P.Revel . COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis Diagnostic and Interventional Imaging 3 April 2020 ; <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>

COVID 19 et tube digestif

Meriem Zeriuoh, Meriem Oustani, Rais Kaoutar, El Moutaouakil Najoua, Khannoussi Wafaa
Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI- Oujda
Laboratoire de Recherche des Maladies de l'appareil digestif
Université Mohammed premier- Oujda

Introduction :

Le virus émergent Coronavirus SARS-CoV-2 ou Covid-19 est présent dans les différents fluides corporels, dont la salive, le mucus nasal et bronchique ainsi que dans les selles. Il se transmet le plus souvent par voie respiratoire directe d'une personne porteuse du virus à une autre saine. Cette dernière se contamine par inhalation des gouttelettes issues du nez ou de la bouche qu'expulse la personne infectée lorsqu'elle tousse ou éternue. Ce mode de transmission est considéré à ce jour comme la voie primaire de contamination (1) .

Le SRAS Cov2 pourrait également se transmettre par voie fécale, en particulier en cas de diarrhée, par des particules fécales ou parce que les personnes omettent de se laver les mains ou se les lavent incorrectement après avoir été à selles. Cette voie de transmission serait toutefois secondaire.(2)

Les symptômes du virus COVID-19 sont proches de ceux de la grippe, soit des symptômes respiratoires associés à des symptômes généraux (myalgies, fièvre), toutefois plusieurs patients peuvent présenter des troubles gastro-intestinaux à type de nausées et de vomissements, ou des douleurs abdominales et des diarrhées.(3)

Intérêt :

Le Covid-19 ou SARS cov-2 est un virus émergent responsable d'une pandémie d'évolution encore imprévisible. En plus de l'atteinte respiratoire, l'atteinte digestive a été relevée chez plusieurs patients, cette dernière diffère en symptomatologie,

en gravité et peut mimer d'autres pathologies retardant ainsi le diagnostic d'infection par COVID-19. L'objectif de ce chapitre est de déterminer la fréquence de la symptomatologie digestive chez la population atteinte de COVID-19, de détecter les manifestations digestives qui accompagnent le plus souvent cette infection, de déterminer une éventuelle corrélation à la gravité de la maladie et de proposer une prise en charge adaptée.

Fréquence :

L'étude de Wei-jie Guan et al. (4) incluant les données de 552 hôpitaux sur 30 provinces chinoises, et englobant 1099 patients COVID-19 positif, a montré que les symptômes digestifs représentait 8.8 % de l'ensemble des symptômes. Dans la série de Zhou, Z et al. (5) , les manifestations digestives représentaient 26% de l'ensemble des symptômes. Par ailleurs, l'étude a noté une nette prédominance de ces manifestations chez les femmes par rapport aux hommes avec des pourcentages respectifs de 62.8% vs 37.2%.

Une étude réalisée au Zhongnan Hospital de l'université de Wuhan par S. Luo et al. (6) Sur 1141 patients COVID-19 positif, a rapporté que 183 soit 16% des patients ont présenté des symptômes digestifs. La même étude a montré une légère prédominance masculine de ces manifestations avec un pourcentage de 56%.

Le tableau ci-dessous résume la fréquence des symptômes digestifs selon différentes études.

Tableau 1 : Fréquence des symptômes digestifs

Étude	Pays	Hôpital	Type	Durée	Nombre de cas Covid 19+	Symptômes GI cliniques	
						Effectif	Pourcentage (%)
Z. Zhou et al (5)	Chine	Hôpital central de Wuhan	-	20/12/19 09/02/20	254	66	26
Jin et al (7)	Chine	Province de Zhejiang	Rétrospective	17/01/20 08/02/20	651	74	11,3
Guo-Qing Qia et al (8)	Chine	Étude multicentrique à Zhejiang	Rétrospective	20/01/20 11/02/20	91	62	68,1
W. Guan et al (4)	Chine	552 hôpitaux et 30 provinces	-	11/12/19 29/01/20	1099	97	8,8
Chen et al (9)	Chine	Jinyitan à Wuhan	Rétrospective	01/01/20 20/01/20	99	4	4
Breed et al. (10)	Australie (Rapport gouvernemental)	Tout le pays	-	25/01/20 22/03/20	1765	35	2
Zhang JJ et al (11)	Chine	L'hôpital 7 à Wuhan	-	16/01/20 03/02/20	140	55	39,6

Symptômes digestifs les plus fréquents :

Les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquemment décrits sont : diarrhée, nausées, vomissements. Leur fréquence est très variable selon les séries. Le tableau suivant résume ces données :

Tableau 2: Les symptômes gastro-intestinaux chez les malades Covid-19 + dans les différentes études

Covid-19	Nombre	Diarrhée	Nausée	Vomissement	Douleur abdominal
Chen N et al (9)	99	2(2%)	1 (1%)	1(1%)	-
Guan W et al (4)	1099	42 (3.8%)	55 (5%)	55 (5%)	-
Huang C et al(12)	38	1 (2.6%)	-	-	-
Liu K et al (13)	137	11 (8%)	-	-	-
Lu X et al (14)	171	15 (8.8%)	-	11 (6.4%)	-
Shi H et al (15)	81	3(3.7%)	-	4 (4,9%)	-
Wang D et al (2)	138	14 (10.1%)	14 (10.1%)	5(3.6%)	3 (2.2%)
Xiao F et al (16)	73	26 (35.6%)	-	-	-
Xu XW et al (17)	62	3 (4.8%)	-	-	-
Yang X et al (18)	52	-	-	2 (3.8%)	-
Zhang JJ et al (11)	139	18 (12.9%)	24 (17.3%)	7 (5%)	8(5.8%)
Zhou F et al (3)	141	9 (4.7%)	7 (3.7%)	7 (3.7%)	-

Tableau 3: le Taux de symptômes GI dans la série de Luo et al (6)

Symptômes gastro-intestinaux	Effectif (Total =183)	Pourcentage (%)
Nausées	134	73
Vomissements	119	65
Douleur abdominale	45	25
Anorexie	180	98
Nausées et vomissements	37	20
Douleur abdominale et diarrhée	16	9
L'association de tous les symptômes GI	12	7

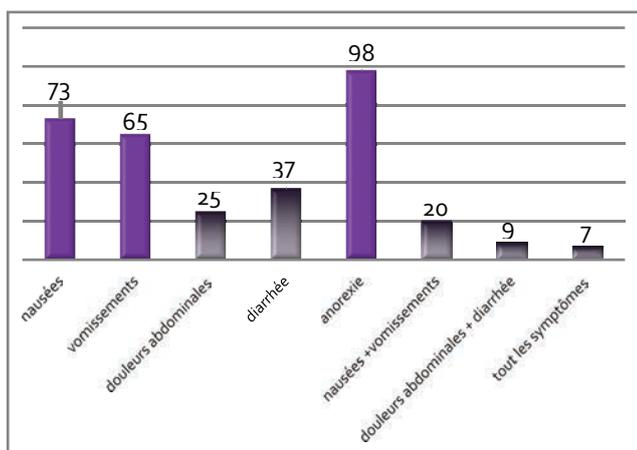


Figure 1 : Les symptômes GI dans la série de Luo et al. (6)

La série en cours de publication de Lei Pan (19) portant sur 204 patients, a montré que 46% des patients présentaient des symptômes digestifs associés à des symptômes respiratoires alors que seulement 3% des patients présentaient des symptômes digestifs isolés.

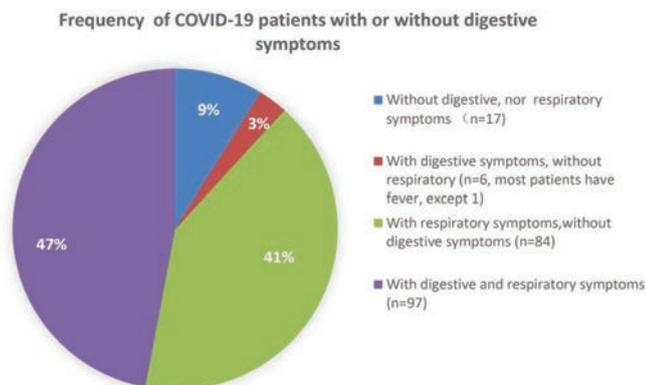


Figure 2: Fréquence des symptômes digestifs chez les patients atteints de COVID-19 dans la série de Lei Pan (19)

Par conséquent, il est nécessaire de faire attention aux patients consultants pour des symptômes digestifs en poussant l'interrogatoire à la recherche d'autres symptômes respiratoires, généraux ou autres passés inaperçus ou au second plan, et ne pas hésiter à réaliser des tests PCR pour la détection du virus COVID-19 quand le contexte est en faveur sans attendre l'apparition de la symptomatologie respiratoire. Ceci pourrait améliorer la détection précoce et donc de diminuer la contagiosité et la gravité de la maladie. (19)

Corrélation à la gravité :

Une étude chinoise rétrospective incluant 651 patients dont 74 (11%) avaient des symptômes digestifs, a montré les données suivantes : (7)

Les patients présentant des formes sévères ou critiques avaient plus de symptômes digestifs : 22.97% vs 8.14%, p< 0,001

Les 2 groupes (avec ou sans symptômes digestifs) étaient comparables en termes de comorbidités, âge et sexe.

Le groupe avec symptômes digestifs avait plus de signes de gravité et surtout de syndrome inflammatoire : Fièvre (39% vs 17%, p< 0,001), lymphopénie (p 0,001), hypo albuminémie (p 0,03), augmentation des ASAT (p 0,02), augmentation CRP (p 0,003)

Characteristic	GI symptoms (n=74)	No GI symptoms (n=577)	P value
Fever (Y)			
Any	63/74 (85.14%)	482/577 (83.54%)	0.867
>38.5°C	29/74 (39.19%)	101/577 (17.50%)	<0.001
Blood tests (Y)			
Leucocytes (x10 ⁹ /L; normal range 4-10)	4.85 (3.80-6.34)	4.70 (3.76-5.90)	0.406
Neutrophils (x10 ⁹ /L; normal range 2-7)	3.14 (2.60-4.70)	2.90 (2.13-3.91)	0.014
Lymphocytes (x10 ⁹ /L; normal range 0.8-4)	0.97 (0.73-1.30)	1.20 (0.90-1.60)	0.001
Blood biochemistry			
Albumin (g/L; normal range 40-55)	40.13 (35.95-42.60)	41.50 (38.63-43.76)	0.039
Alanine aminotransferase (U/L; normal range 9-50)	25.0 (15.75-38.47)	21.5 (15.0-32.8)	0.203
Aspartate aminotransferase (U/L; normal range 15-40)	29.35 (20.87-38.62)	24.4 (19.0-32.0)	0.02
Infection-related biomarkers			
Procalcitonin (ng/mL; normal range 0-0.5)	0.06 (0.03-0.09)	0.05 (0.04-0.07)	0.589
C reactive protein (mg/L; normal range 0-8)	15.69 (4.81-23.95)	7.90 (2.60-19.55)	0.003

Data are presented as medians (IQR), n (%) and n/N (%). Y indicates yes for the symptoms.

Figure 3 : tableau comparatif des anomalies cliniques et biologiques entre les patients atteints de COVID-19 avec et sans symptômes digestifs selon Jin X et al . (7)

Dans la même étude, le groupe de patients présentant des symptômes digestifs a présenté plus de complications et a nécessité le recours à plus de traitements par rapport au groupe ne présentant pas de symptômes digestifs.

En effet : Le groupe présentant des symptômes digestifs a plus évolué par rapport au groupe sans symptômes digestifs vers :

- Le syndrome de détresse respiratoire aigüe avec des pourcentages respectifs de 6.76% vs 2.08%.
- L'atteinte hépatique avec des pourcentages respectifs de 17.57% vs 8.84%.
- L'état de choc avec des pourcentages respectifs de 1.35% vs 0.17%.

Le groupe présentant des symptômes digestifs a eu recours à la ventilation mécanique approximativement

Variable	GI symptoms (n=74)	No GI symptoms (n=577)	P value
Complications			
Acute respiratory distress syndrome	5/74 (6.76%)	12/577 (2.08%)	0.034
Shock	1/74 (1.35%)	1/577 (0.17%)	0.215
Liver injury	13/74 (17.57%)	51/577 (8.84%)	0.035
Treatment			
Anticoronavirus treatment	66/74 (89.19%)	480/577 (83.19%)	0.239
Timing from onset of illness to antiviral therapy	5 (3-6)	4 (2-6)	0.062
Mechanical ventilation	5/74 (6.76%)	12/577 (2.08%)	0.034
CRRT	0	0	
ECMO	0	0	
Glucocorticoids	11/74 (14.86%)	63/577 (10.92%)	0.443
Antibiotic treatment	31/74 (41.89%)	246/577 (42.63%)	0.903
Admission to intensive care unit	5/74 (6.76%)	12/577 (2.08%)	0.034

Data are presented as medians (IQR), n (%) and n/N (%).
CRRT, continuous renal replacement therapy; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Figure 4 : Complications et traitements des patients COVID-19 positifs avec et sans symptômes digestifs selon la série de Jin X et al . (7)

La série de Zhang (11) a inclus 140 patients (40% de symptômes digestifs) n'a pas montré de différence

significative entre les patients avec maladie sévère ou non en matière de fréquence des symptômes digestifs. Une autre étude chinoise incluant 204 patients dont 103 (50%) présentaient des symptômes digestifs a montré les données suivantes :(19) Les patients avec des symptômes digestifs consultaient plus tardivement (9,0 j contre 7,3 j, p 0,013)

Au fur et à mesure de l'aggravation de l'état clinique, les symptômes digestifs devenaient plus marqués.

Il n'y avait pas de différence significative pour la mortalité et la durée du séjour dans l'USI.

Les patients avec symptômes digestifs étaient plus susceptibles d'avoir des lésions hépatiques.

Characteristics	All patients (n= 204)		Patients without digestive symptoms (n=101)		Patients with digestive symptoms (n= 103)		P value
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std	
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	6.09	3.70	6.59	3.87	5.60	3.48	0.056
Neutrophil count, ×10 ⁹ /L	4.48	3.70	4.90	3.92	4.06	3.44	0.105
Hemoglobin, g/L	128.08	18.52	128.77	18.40	127.41	18.70	0.601
Alanine aminotransferase, U/L	35.98	35.82	29.53	23.58	42.24	43.83	0.011
Aspartate aminotransferase, U/L	31.36	25.55	27.48	23.98	35.12	26.58	0.032

Figure 5 : Tableau comparatif des anomalies biologiques entre les patients atteints de COVID-19 avec et sans symptômes digestifs (19)

La série de Dawei Wang publiée dans JAMA (2) , incluant 138 patients dont 65% présentant des symptômes digestifs, a comparé le profil des patients hospitalisés ou non hospitalisés en USI. Les résultats suivants sont à noter :

USI vs non USI :

Pas de différence significative pour : Diarrhée 16% vs 7,8%, nausées 11% vs 9 ,8%, Vomissements 8,3% vs 2%.

Avec différence significative : Anorexie 66% vs 30%, douleur abdominale 8,3% vs 0%.

Les résultats de la littérature en matière d'implication des symptômes digestifs dans la gravité sont discordants.

Au vu des données des différentes séries, il paraît raisonnable de prêter attention aux symptômes digestifs au même titre que les autres signes de gravité cliniques et biologiques chez les patients COVID-19.

Symptômes digestifs et médicaments

Les symptômes gastro-intestinaux au cours de l'infection par le SARS CoV-2 peuvent être également causés par les médicaments actuellement utilisés.

Jusqu'à ce jour, aucun traitement ni vaccin n'a fait preuve de son efficacité contre le Covid-19. Toutefois, plusieurs médicaments notamment, Remdesivir, Association Lopinavir+ Ritonavir, Chloroquine / Hydroxychloroquine +/- Azithromycine ont montré leurs activités in vivo et in vitro en inhibant la réplication du virus et sa propagation, avec des résultats encourageants.

Dans la plupart des pays, ces médicaments sont utilisés dans des cadres très codifiés ; protocoles institutionnels hospitaliers ou de recherche avec relevé centralisé de tolérance et efficacité pour éviter les dangers de l'automédication.

Tous ces médicaments peuvent entraîner des effets indésirables digestifs. Le tableau ci-dessous résume les différents effets secondaires des médicaments actuellement utilisés, ainsi que les interactions médicamenteuses et contre-indications. (12,20-23)

Tableau 4: Les effets secondaires des différents médicaments testés contre le Covid-19

	Classe	Effets secondaires	Interaction Médicamenteuse	Contre-Indication
Chloroquine / Hydroxychloroquine	Antipaludique	-Diarrhées, -Nausées/vomissements -Douleurs abdominales -Hépatobiliaire : hépatite -Hypoglycémies -Néphrotoxicité -Rétinopathie ou une Méthémoglobinémie -Troubles rythme cardiaque -Insomnies, dépression, agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination -Eruptions cutanées	Associations contre-indiquées : -Citalopram ou l'escitalopram, -Dompéridone, -Hydroxyzine ou la pipéraquline. Associations déconseillées : -Anti-arythmiques de classe IA et III -Antidépresseurs -Tricycliques -Antipsychotiques -ATB macrolides, fluoroquinolones	-Onde QT > 500 ms, -Bloc auriculo-ventriculaire, -Epilepsie, -Pathologie rétinienne -Myasthénie grave -Porphyrie -Maladie coeliaque
Azithromycine	Macrolide	-Diarrhée -Nausée/ Vomissement -Douleurs abdominales	Associations contre-indiquées : -Cisapride -Colchicine -Dihydroergotamine -Ergotamine Associations déconseillées : -Alcaloïdes de l'ergot de seigle -Dopaminergiques	-Insuffisance hépatique sévère -Allaitement -Cholestase sévère -Déficit en lactase -Syndrome de malabsorption du galactose
Association Lopinavir/Ritonavir	Inhibiteurs de protéase/ Antiviraux pour le traitement des infections par le VIH	-Diarrhée -Nausées /Vomissements -Douleurs abdominales -Pancréatite -Augmentation des transaminases et du GGT -Hémorragie digestive -Sécheresse buccale -Hypercholestérolémie -Hypertriglycéridémie, -Hyperglycémie -Autres : Anxiété, céphalée, trouble de rythme cardiaque, HTA, Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie, fatigue, myalgie	-Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 (Alfuzosine) -Anti-angineux (Ranolazine) -Antiarythmiques (Amiodarone, dronédarone) -Antibiotiques (Acide fusidique) -Colchicine -Antihistaminiques (Asthémazole, terféndine) -Antipsychotiques/ Neuroleptiques (Lurasidone, Pimozide, Quétiapine) -Cisapride -Sédatifs/Hypnotiques (Midazolam par voie orale, triazolam)	-Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. -Insuffisance hépatique sévère.

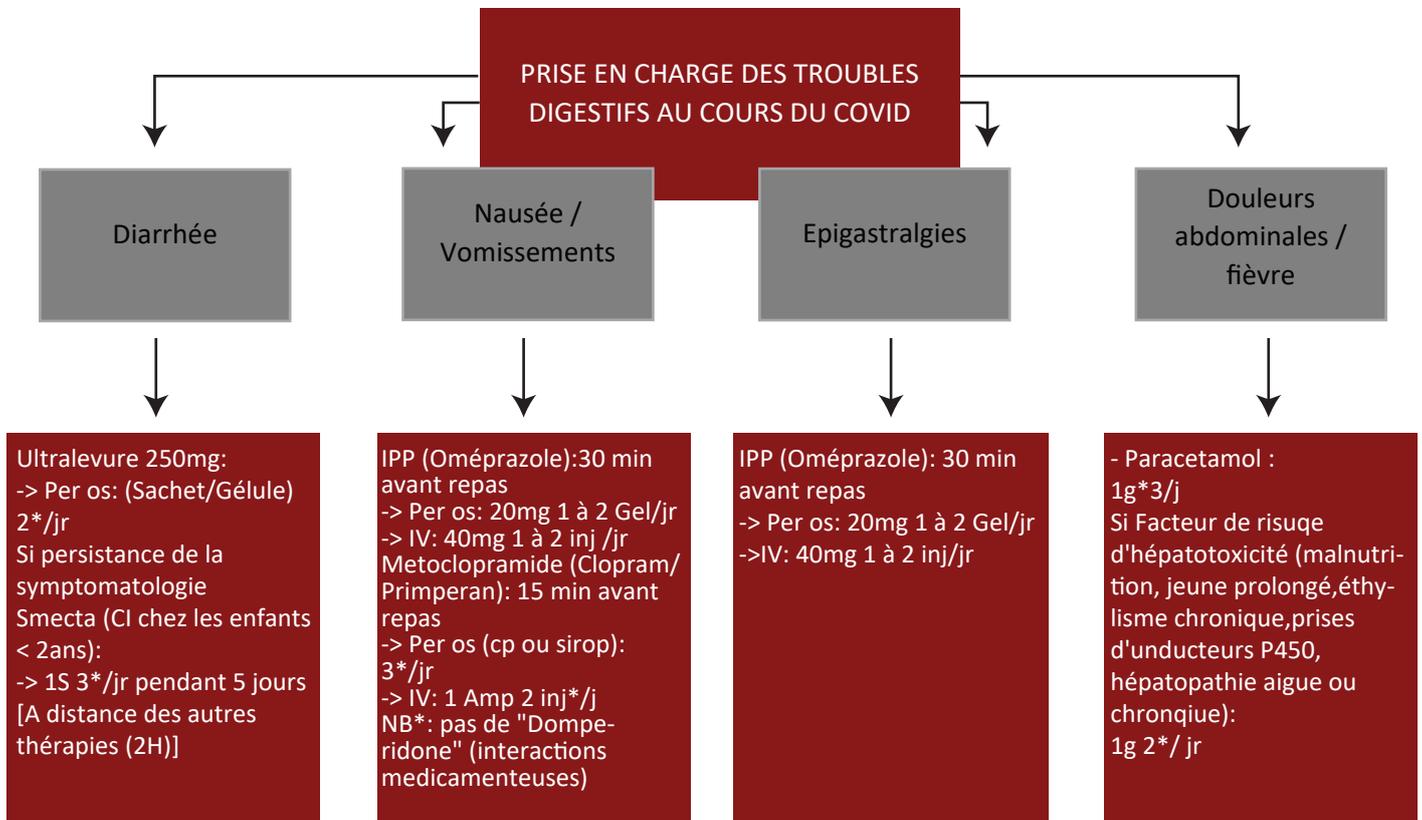
Conclusion :

Les symptômes digestifs au cours de l'infection du COVID 19 sont très fréquents et peuvent

exister même en l'absence de signes respiratoires. Ces symptômes deviennent plus prononcés avec la sévérité de la maladie.

Prise en charge :

CAT proposée par le service pour PEC des symptômes gastro-intestinaux



BIBLIOGRAPHIE

1. Organization WH, Organization WH. Report of the who-china joint mission on coronavirus disease 2019 (covid-19). 2020.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;
5. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of gastrointestinal symptoms on patients infected with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;
6. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;
7. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;
8. Qian G-Q, Yang N-B, Ding F, Ma AHY, Wang Z-Y, Shen Y-F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in

Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. medRxiv. 2020;

9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–513.

10. Breed A. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 8: Reporting period from 19:00 AEDT 14 March to 23:59 AEDT 22 March 2020. *Commun Dis Intell*. 2020 Mar 27;44.

11. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;

12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

13. Kui L, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;

14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;

15. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;

16. Xiao F, Tang M, Zheng X, Li C, He J, Hong Z, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. medRxiv. 2020;

17. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *Bmj*. 2020;368.

18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;

19. Pan L, Mu M, Ren HG, Yang P, Sun Y, Wang R. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;20.

20. Shoaib M. CORONAVIRUS DISEASE 2019 PANDEMIC: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS AND CHALLENGES. *J Med Case Rep Rev*. 2020;3(03).

21. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1–12.

22. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252–256.

23. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;

Covid-19 et endoscopie digestive

Zazour Abdelkrim, Oualgouh Mohammed, Ismaili Zahi
Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI- Oujda
Laboratoire de Recherche des Maladies de l'appareil digestif
Université Mohammed premier- Oujda

La réalisation d'une endoscopie digestive face à cette pandémie COVID-19 est un défi, du fait du mode de transmission de cette maladie et le contact direct avec le patient. L'endoscopie digestive est considérée comme une procédure à haut risque de contamination des professionnels de santé en unité d'endoscopie ce qui peut être à l'origine d'une transmission de ce virus à d'autres personnels de santé et d'autres patients.

Des mesures de prévention de la propagation de l'infection COVID-19 ont été élaborées et actualisées, en fonction de l'évolution de la pandémie et des nouvelles données scientifiques, par les sociétés savantes en question afin de protéger à la fois les personnels de santé et les patients.

L'adaptation de l'activité d'endoscopie digestive dans ce contexte a deux objectifs :

- 1- Renforcer et amplifier la prise en charge médicale des patients infectés par le Covid-19
- 2- Assurer le minimum de prise en charge des pathologies digestives urgentes (chez les patients non infectés par le Covid-19) afin de limiter la perte de chance que constituerait un possible retard de diagnostic ou de traitement.

I- Les mesures de prévention générale : SFED (Société Française d'Endoscopie Digestive) et ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)

1-Formation obligatoire du personnel médical et paramédical de l'unité d'endoscopie digestive sur la stratégie de la prévention et de contrôle de COVID-19 (les sources potentielles de contamination, les mesures d'hygiène, facteurs de risque du COVID-19, l'utilisation correcte de l'équipement de protection individuelle et les interventions pour les patients à haut risque ou

infectés).

2-Isoler le personnel (en fonction des FDR et des symptômes) à haut risque de COVID-19.

3-Réorganiser toutes les salles d'endoscopie digestive en deux zones aseptique (non covid-19) et septique (suspect ou confirmé covid-19) avec des passages à sens unique désignés uniquement au transport du matériel utilisé ou contaminé séparé du matériel propre ou désinfecté afin d'éviter la contamination croisée



Figure 1 : Circuit recommandé pour la réorganisation de la salle d'endoscopie

4-Reporter temporairement toutes les endoscopies digestives non urgentes jusqu'à la maîtrise de la pandémie covid-19. Pour les patients retardant leurs examens endoscopiques, vérifier qu'ils bénéficieront d'un examen endoscopique après la phase épidémique.

5- La réutilisation de dispositif médical à usage unique est formellement contre-indiquée.

II- Les indications de réalisation d'une endoscopie digestive :

Toutes les sociétés savantes recommandent de différer les endoscopies non urgentes pendant la pandémie au COVID-19 jusqu'à la fin de la pandémie. Cette stratégie contribue à préserver la capacité des hôpitaux à gérer un nombre important de cas suspects ou confirmés de COVID19 ainsi que prévenir la transmis

sion potentielle de COVID-19 entre les patients et les professionnels de santé.

<p>ESGE et ESGENA (European Society of Gastrointestinal Endoscopy and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates)</p>	<p>Indication en fonction de la balance bénéfice/risque, reporter toute endoscopie dont le risque dépasse le bénéfice</p>
<p>APSDE (Asian-Pacific Society for Digestive Endoscopy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réaliser les endoscopies urgentes et différer toute endoscopie non urgente - Les endoscopies semi-urgentes sont à discuter au cas par cas - Elaborer une stratégie de reprise de l'activité endoscopique après l'épidémie et ceci en fonction de la courbe épidémique des cas confirmés de COVID19, la disponibilité de l'équipement médical, et le volume accumulé de cas d'endoscopie reportés
<p>BSG (The British Society of Gastroenterology)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Propose de réduire l'activité endoscopique.

Les indications de réalisation d'une endoscopie digestive au cours de la pandémie COVID -19 sont ainsi résumées dans le tableau ci-dessous :

Indications urgentes	Les gestes à perte de chance potentielle : à discuter au cas par cas (surtout si la pandémie dure plus que prévu)
<p><u>Au niveau du tube digestif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies digestives hautes ; - Hémorragies digestives basses abondantes ; - Ingestion de caustique selon recommandations ; - Volvulus du sigmoïde ; - Extraction de corps étrangers - Obstacle sur le tube digestif nécessitant la mise en place d'une prothèse ou d'une gastrostomie percutanée endoscopique. <p><u>Au niveau bilio-pancréatique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Angiocholites - Pancréatite aiguë ; - Obstacle sur les voies biliaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic et bilan d'extension de cancer (endoscopie, écho- endoscopie- cyto-ponction). - Drainage de collections - Anémie significative mal tolérée par carence martiale. - Cette liste n'est pas limitative mais toute endoscopie qui peut être repoussée de quelques semaines doit l'être dans l'intérêt du patient.

III Avant l'endoscopie digestive : Stratifier le risque COVID 19

La première étape avant toute endoscopie digestive programmée est d'évaluer le risque d'infection covid-19 que le patient peut présenter, pour cela, tout patient externe ou hospitalisé, doit être contacté (téléphone ou autres moyens) afin de le classer en fonction des facteurs de risque d'infection covid-19.

L'évaluation doit se faire 1 jour avant ainsi que le jour d'endoscopie et doit inclure :

- Les antécédents de fièvre, des symptômes respiratoires, y compris toux et/ou essoufflement, ou diarrhée
- Un contact avec un cas confirmé ou suspect du COVID 19
- Un déplacement dans une région à risque élevé au cours des 14 jours précédents

L'APSDE recommande la réalisation d'un test COVID systématique chez tout patient présentant des critères FTOCC (Fièvre, voyage à une région à forte épidémie, personnel de santé, contact avec un cas

suspect/confirmé, regroupement) pour une meilleure stratification du risque. La Chine propose en outre la réalisation d'un scanner thoracique (plus rapide) avant de faire l'endoscopie.

Ainsi les malades sont classés en bas risque et haut risque selon le tableau suivant :

Stratification du risque		
	Bas risque	Haut risque
<p>ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) SMED (Société Marocaine d'Endoscopie Digestive)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de symptômes (Fièvre, difficulté à respirer diarrhée) - Pas de contact avec cas confirmé de Covid-19 - Pas de séjour en zone de haute prévalence les 14 derniers jours 	<ul style="list-style-type: none"> - Présence des symptômes sans : -Contact avec cas confirmé de COV2 -Séjour en zone de haute prévalence les 14 derniers jours - Pas de symptôme avec : -Contact avec cas confirmé de COV2 -Séjour en zone de haute prévalence les 14 derniers jours - Au moins un symptôme + (1 seule) : -Contact avec une personne positive pour COVID 19 -Ou Voyage dans une zone à haut risque au cours des 14 derniers jours
<p>APSDE (Asian-Pacific Society for Digestive Endoscopy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Critère FTOCC* négatifs sans signes respiratoires - Critère FTOCC positifs et test COVID négatif 	<ul style="list-style-type: none"> - Critères FTOCC positifs et test COVID positif - Critères FTOCC positifs et test COVID non disponible
<p>BSG (The British Society of Gastroenterology)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les endoscopies basses sans symptômes (fièvre éternuement toux) 	<ul style="list-style-type: none"> - Toutes les endoscopies hautes - Les endoscopies basses avec symptômes (fièvre éternuement toux)

***FTOCC : Fièvre, voyage à une région à forte épidémie, personnel de santé, contact avec un cas suspect/confirmé, regroupement.**

En plus de la stratification du risque chez le malade, une prise de température chaque jour pour tout le personnel d'endoscopie avant de commencer le travail ainsi qu'un consentement signé par le patient ou un membre de sa famille sur « l'endoscopie en période d'épidémie COVID-19 » sont également recommandés en Chine avant de réaliser toute exploration digestive endoscopique.

VI - Le jour de l'examen endoscopique (ESGE / APDSE / SMED / BSG)

<p>En salle</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le patient doit être réévalué et interrogé
<p>d'endoscopie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Distance de plus d'1 m (barrière physique tel que le verre si possible) - Port de masque chirurgical par le patient - Limiter l'accès aux accompagnants - Nettoyage des mains (Eau + Savon ou solution hydroalcoolique) - Patients doivent porter un masque chirurgical dès leur arrivée /non accompagné - Patients à haut risque d'infection covid-19, reporter geste sauf grande urgence.

En per-endoscopie	<ul style="list-style-type: none"> - Seul le personnel endoscopique indispensable doit être présent au cours de l'endoscopie (1 seul endoscopiste et 2 infirmières) - Porter l'équipement de protection individuelle durant toutes les procédures d'endoscopie, par l'ensemble des personnels médicaux et seulement les personnels indispensables. - L'équipement dépend de la stratification du risque d'infection covid-19 des patients (voir tableau)
--------------------------	---

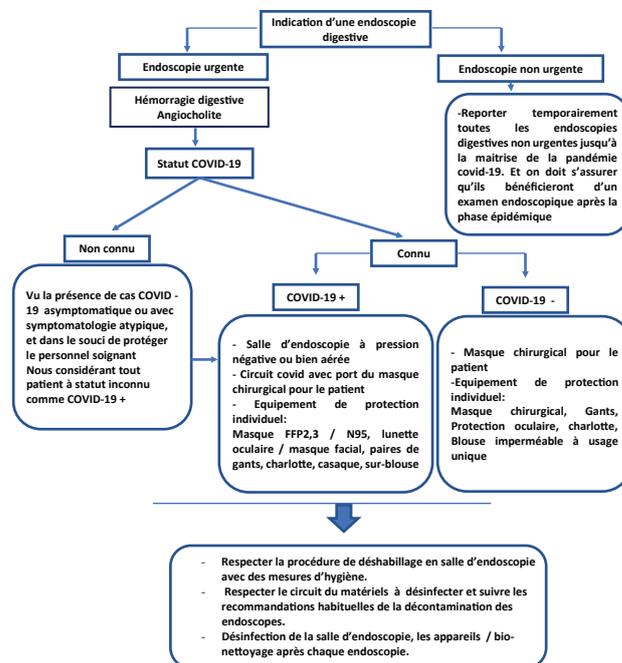
Tableau : L'équipement de protection individuelle en fonction de degré du risque d'infection covid-19 pour le patient selon les sociétés savantes

Mesures de protection individuelle		
	Bas risque	Haut risque
ESGE SMED	<ul style="list-style-type: none"> - Masque chirurgical - Gants - Charlotte - Protection oculaire - Blouse imperméable usage unique 	<ul style="list-style-type: none"> - Masque FFP2/3 - Deux paires de gants - Charlotte - Protection oculaire - Blouse imperméable usage unique
APSDE	<ul style="list-style-type: none"> - Masque chirurgical ou N95 (à changer à la fin de la session) - Casaque d'isolement (à changer une fois contaminé) - Gants (à changer à la fin de l'examen) - Salle d'endoscopie standard 	<ul style="list-style-type: none"> - Masque N95 (changer à la fin de la session) - Casaque d'isolement (à changer une fois contaminé) - Gants (à changer à la fin de l'examen) - Protection de visage - Salle spacieuse a pression négative et radioprotection
BSG	<ul style="list-style-type: none"> - Masque chirurgical - Charlotte - Protection des yeux - Tablier jetable couvrant les bras - gants - Sur-chaussures 	<ul style="list-style-type: none"> - Masque FFP3 - Charlotte - Protection des yeux et protection totale du visage - Casaque à manche longues - Gants - Sur-chaussures

V - La gestion des risques après les procédures d'endoscopie :

En endoscopie	post-	<ul style="list-style-type: none"> - Respecter le circuit zones sale / Zone propre et suivre les recommandations habituelles de la décontamination des endoscopes. - Respecter la procédure de déshabillage en salle d'endoscopie avec des mesures d'hygiène (lavage des mains / friction hydro-alcoolique) - Désinfecter en fin de procédure : Salle d'endoscopie, colonnes, les tables d'examen, les brancards, les surfaces de contact ou les sites en cas de projection sur le sol nécessitant un nettoyage avec un détergent désinfectant usuel. - Aération de la salle ³ 15 minutes (si patient avec signes respiratoires) - Bio-nettoyage avec le détergent désinfectant usuel par la personne étant présente en salle ou par une personne protégée par un masque chirurgical et une sur-blouse
Gestion des déchets		<ul style="list-style-type: none"> - Il est nécessaire de suivre la filière à risque infectieux pour les déchets par un triage habituel
Suivi des malades		<ul style="list-style-type: none"> - Envisager de contacter les patients 7 à 14 jours pour s'informer de tout nouveau diagnostic ou d'apparition de symptômes de COVID-19.

CAT du service pour la réalisation des endoscopies digestives selon l'état actuel de l'épidémie et la situation au CHU (Hôpital référent COVID-19)



Références :

- 1-Tiing Leong Ang. Gastrointestinal endoscopy during COVID-19 pandemic. doi: 10.1111/jgh.15048.
- 2-Alessandro Repici, MD and al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.019>
- 3-ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. Update 1 (18.03.2020).
- 4-Epidémie de COVID-19. Recommandations en endoscopie digestive (SFED le 11 mars 2020).
- 5-Advice for Endoscopy Teams during COVID-19. BRITISH SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY. First published 17.03.2020. Updated 22.03.20
- 6-Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE-OVID statements). Chiu PWY, et al. Gut 2020;0:1–6. doi:10.1136/gutjnl-2020-321185

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à l'ère de la pandémie du COVID-19

K. EL MONTACER, W. BADRE

Service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca

Introduction :

Depuis décembre 2019, une nouvelle épidémie de syndrome de détresse respiratoire aiguë lié à un nouveau coronavirus « SARS-Cov 2 » est apparue en Chine dans la communauté de Wuhan puis s'est répandue au reste du Monde causant depuis le 11 mars 2020, une pandémie mondiale (OMS) (1). Cette maladie est appelée « la COVID-19 » par l'OMS (COVID = Coronavirus Disease 2019).

A la date du 28 Avril, La pandémie d'infection COVID-19 a atteint plus de 3,06 millions de personnes dans le monde, 212 345 personnes en sont décédées, mais 906 900 personnes en ont guéri (2). Les facteurs de risque identifiés de mortalité sont l'âge avancé, les comorbidités (hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires et respiratoires chroniques) mais aussi les patients immunodéprimés (3). Dans cette revue de la littérature, on va essayer de répondre à un certain nombre de questions que se pose le gastro-entérologue ou le patient atteint de Maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin (MICI) face à cette épidémie.

Les Malades MICI ont-ils plus de risque d'être atteint de la Covid-19 ou de faire une maladie plus sévère ?

Il a été démontré que le risque relatif de développer une infection opportuniste est de 2,05 (IC à 95% 1,10–3,85) avec un traitement anti-TNF par rapport au placebo dans une méta-analyse (4) incluant 4135 patients recevant un traitement anti-TNF (anti-TNF). Les infections opportunistes comprenaient la tuberculose, l'infection à herpès simplex, la candidose buccale ou œsophagienne, le virus de l'herpès zoster, le cytomegalovirus et le virus d'Epstein-Barr. Une analyse groupée de 2266 patients recevant

l'adalimumab a révélé qu'une activité plus élevée de la maladie était aussi associée à une augmentation significative des risques d'infections graves et opportunistes à 1 an (5). En outre, le Vedolizumab, un anticorps monoclonal humanisé avec sélectivité intestinale, a été associé à des infections des voies respiratoires et des intestins, bien que dans une moindre mesure qu'avec les anti-TNF (6).

Le risque d'infection opportuniste semble augmenté chez les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin qui sont âgés de plus de 50 ans et recevant une immunosuppression car ces derniers médicaments bloquent les signaux intracellulaires nécessaires à l'hôte pour combattre les agents pathogènes (7, 8). C'est pourquoi, on pense que les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin pourraient présenter un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2 avec un risque d'évolution clinique sévère de COVID-19 sous traitement immuno-modulateur.

Cependant, à ce jour, il n'existe aucune preuve suggérant que Covid-19 touche plus fréquemment les patients atteints de MICI par rapport à la population générale (9). Par ailleurs, avec une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la COVID-19, en particulier le syndrome de la "tempête des cytokines", une affection potentiellement mortelle caractérisée par une hyper-activation des cellules T et une production massive d'interleukine [IL] -2, IL-6, facteur de nécrose tumorale et interféron- γ (10, 11), on pourrait penser que l'utilisation des médicaments qui bloquent ces cytokines pourrait avoir un effet bénéfique dans la pneumonie provoquée par Covid 19 et font actuellement l'objet d'essais cliniques dans cette indication (12, 13), ce qui laisse penser que les

patients MICI sous biothérapies pourraient faire une maladie peu sévère.

La stratification du risque de faire une maladie Covid 19 chez les patients MICI a été réalisée par la société

britannique de gastro-entérologie en prenant en considération les comorbidités du malade et les traitements en cours (tableau 1) (14).

Risque élevé	Risque modéré	Faible risque
<p>- Patients atteints de MICI, ayant des comorbidités (cardiaques, respiratoires, hypertension artérielle ou diabète) et/ou âgés de plus de 70ans et sous traitement immuno-modulateur ou immunosuppresseur et/ou présentant une poussée MICI modérée à sévère.</p> <p>-Patients atteints de MICI quelque soit leur âge et terrain présentant un des critères suivants :</p> <p> Corticothérapie orale ou intraveineuse à une dose supérieure ou égale à 20mg/j de prednisolone ou équivalent.</p> <p> Biothérapie associée à une corticothérapie ou Combothérapie démarrée dans les 6semaines précédentes.</p> <p> Poussée MICI modérée à sévère résistante aux traitements notés dans la catégorie à risque modérée.</p> <p> Syndrome de l'intestin court nécessitant un support nutritionnel.</p> <p> Nécessité d'une nutrition parentérale</p>	<p>-Patients sous les traitements suivants :</p> <p> Anti-TNF (Infliximab, Adalimab, Golimumab, Certolizumab) en monothérapie.</p> <p> Combothérapie chez les malades stables.</p> <p> Ustekinumab.</p> <p> Vedolizumab.</p> <p> Thiopurines (Azathioprine, 6Mercaptopurine et tioguanines).</p> <p> Methotrexate.</p> <p> Inhibiteurs de Calcineurin (Tacrolimus et Ciclosporine).</p> <p> Inhibiteurs de Jak-kinase (Tofacitinib).</p> <p> Essais cliniques de traitements immunosuppresseurs.</p> <p> Mycophenolate Mofetil.</p> <p> Thalidomide.</p> <p> Prednisolone à une dose inférieure à 20mg/j.</p> <p>-Patients atteints de MICI en poussée modérée à sévères sous aucune des thérapies suscitées.</p>	<p>-Patients sous les traitements suivants :</p> <p> 5ASA.</p> <p> Lavement rectal.</p> <p> Budésonide, Beclométasone.</p> <p> Cholestyramine.</p> <p> Anti-diarrhéiques.</p> <p> Antibiothérapie.</p>

Tableau 1 : Stratification du niveau de risque Covid19 parmi les patients atteints de MICI (14)

Faut-il faire un test covid19 avant de démarrer une biothérapie ou un traitement immunosuppresseur ?

Il se peut que le SARS-CoV-2 puisse induire une activation clinique de la MICI chez les personnes atteintes de l'infection du fait de ses propriétés pro-inflammatoires (15). Dans l'état actuel des choses, il serait être judicieux de recommander le dépistage du SRAS-CoV-2 avant l'initiation des biothérapies (au moins temporairement) compte tenu de la rapidité de propagation de la pandémie et ceci même si les patients sont asymptomatiques ou n'ont pas d'antécédents de voyage ou de contact à haut risque (16).

Que faire chez un patient atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) présentant des signes de Covid-19?

Le phénotype clinique du Covid 19, sur un terrain fragile d'immunodépression et alourdi par les comorbidités, pourrait être plus sévère marqué par un syndrome de détresse respiratoire aigu voire même un syndrome d'activation macrophagique favorisé par une tempête cytokinique (17, 18).

Attention aux présentations digestives de la Covid 19 : Plusieurs études ont décrit également des symptômes digestifs liés au Covid-19. Dans une série de 651 patients, 11% avaient des nausées, vomissements et diarrhées (19).

Les gastro-entérologues doivent alors être vigilants devant les présentations digestives du Covid 19, essentiellement chez les patients exposés même en l'absence de symptômes respiratoires. Ainsi, les poussées de MICI peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec un Covid-19, suggérant l'intérêt d'une exploration radiologique et un test diagnostique systématique en cas de contagé viral, et particulièrement avant un traitement immuno-modulateur (20).

En cas de diagnostic d'une infection SARS-Cov2 ou Covid-19 retenus sur des images scannographiques évocatrices et une confirmation microbiologique,

le malade devrait être isolé ou hospitalisé selon les lignes directrices locales (20).

Si l'infection à Coronavirus est formellement écartée, une infection intestinale à germe invasif bactérien ou parasitaire devrait être recherchée par des coprocultures et des examens parasitologiques des selles. La Calprotectine permettra de différencier une poussée inflammatoire d'un syndrome de l'intestin irritable. L'exploration endoscopique serait réservée aux patients exhibant des signes de sévérité clinico-biologiques s'ils n'ont pas déjà eu une coloscopie dans les 3 mois précédents, sinon on peut démarrer un traitement sans endoscopie (20).

En cas de Covid19 confirmé, La prise en charge de l'infection serait assurée selon les recommandations ministérielles et mondiales en prenant en considération les traitements de fond reçus par les malades et les éventuelles interactions médicamenteuses (20).

Ainsi, l'adjonction de l'hydroxychloroquine à l'Azathioprine pourrait aggraver la toxicité hématologique. L'utilisation de l'Adalimumab ou l'Infliximab au Plaque-nil pourrait induire des lésions nerveuses (21).

L'association des corticoïdes au Lopinavir/ Ritonavir pourrait majorer de 30% l'exposition à la prednisolone d'où l'intérêt d'une réduction des doses (21).

L'hydroxychloroquine interagit avec le Propofol, les macrolides et les quinolones et cause un allongement du QT (21).

Quand faut-il reprendre un traitement immuno-modulateur chez un patient atteint de MICI après une infection SARS-Cov2 suspectée ou confirmée?

Les traitements seront repris après 14jours d'isolement en cas de surveillance d'un malade exposé et après négatation de deux tests microbiologiques (PCR nasopharyngés) chez un patient SARS-Cov2 positif (20).

Comment gérer les traitements immuno-modulateurs à l'ère du Covid-19?

Les traitements destinés aux MICI visent à contrôler la réaction inflammatoire dys-immunitaire et ils sont connus comme étant associés à un risque accru d'infection, SARS-Cov2 présumé inclu. Dans ce contexte d'épidémie de Covid19, médecins et malades peuvent se poser des questions quant à la poursuite ou l'arrêt des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

Toutes les sociétés savantes (ECCO, IOIBD, GETAID...) sont unanimes qu'il ne faut en aucun cas arrêter les traitements chez les patients MICI car le risque d'avoir une poussée et d'être hospitalisé avec un risque plus important d'être exposé à la contamination Covid 19 contrebalance largement celui de poursuivre le traitement immunosuppresseur ou immuno-modulateur. D'autre part une MICI active expose à elle seule à un risque d'infections opportunistes (5). Et enfin si le patient fait une rechute sévère le gastroentérologue sera obligé de recourir à la corticothérapie qu'il est préférable d'éviter dans ce contexte (25).

1. Le risque infectieux lié au traitement immuno-modulateurs.

Corticothérapie

La corticothérapie augmente considérablement le risque infectieux, en inhibant la réponse immunitaire et en ralentissant la clairance pulmonaire du SARS-Cov 2 (22). En outre, une étude non contrôlée récente a suggéré un risque accru de complications et d'évolution défavorable du Covid-19 liées à l'utilisation prolongée de doses élevées de corticoïdes à savoir un sepsis sévère, insuffisance rénale et surinfection opportuniste (23). Ainsi, la corticothérapie devrait être destinée aux malades avec poussées sévères sinon une dégression rapide devrait être envisagée jusqu'à l'arrêt en de telles circonstances épidémiques si l'état du malade le permet (24).

Paradoxalement, la méthylprednisolone était utilisée par certaines équipes pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigue et l'hyper-inflammation rencontrés dans le Covid-19 (3). En cas de poussée sévère type colite aigue grave, elle devrait être limitée à 3 jours et en l'absence de réponse, passer aux anti-TNF (25).

5ASA

Les 5ASA n'augmentent pas le risque infectieux et n'ont pas besoin d'être arrêtés lors de cette épidémie (26).

Les immunosuppresseurs

L'Azathioprine, la 6Mercaptopurine et le Tofacitinib induisent fréquemment une lymphopénie. Or la lymphopénie constitue un signe d'évolution péjorative du Covid-19.

Par ailleurs le Tofacitinib est associé à un risque accru de certaines activations virales telle l'herpes zoster (3). Il n'y a pas données concernant le méthotrexate, mais ce dernier pourrait être responsable d'une toxicité pulmonaire faisant discuter son utilisation en ces temps (26).

Il n'y a aucune donnée actuelle qui nous incite à arrêter ces médicaments dans ce contexte d'épidémie, d'autant plus que ces médicaments mettent des mois pour être complètement éliminés de l'organisme et leur arrêt expose au risque de récurrence de la MICI (24).

La biothérapie

Le récepteur ACE2 constitue le site de liaison du virus SARS-Cov 2 par lequel il infecte les cellules (24). Ce récepteur est fortement exprimé dans les pneumocytes mais aussi les entérocytes en particulier de la dernière anse iléale et à un moindre degré au niveau du colon (24).

Au cours de la poussée aigue des MICI, les cytokines libérées par les cellules inflammatoires telles les TNF et les IFN causent une surexpression de l'ACE. Ainsi il a été discuté un effet protecteur paradoxal des anti-TNF, en cours d'évaluation par certaines équipes, notamment en cas de sepsis sévères accompagnés de taux élevés d'IL6. Toutefois, les anti-TNF ont été liés à des réactivations d'hépatites virales B (24).

La prévalence de l'infection n'est pas augmentée parmi les malades sous Vedolizumab, mais il a été impliqué dans des infections respiratoires opportunistes, toutefois il ne devrait pas être arrêté au cours de cette pandémie sauf en cas de suspicion ou de confirmation d'une infection SARS-Cov2 (26). L'Ustekinumab n'est pas responsable non plus d'aggravation du risque infectieux. Le blocage des IL23 est retrouvé capable de supprimer le rôle pathogénique des Th17 dans la tempête cytokinique, dans certains modèles expérimentaux, le proposant ainsi comme une éventuelle piste thérapeutique (27).

Cependant en l'absence de recul, la crainte d'un Covid-19 chez un patient sous biothérapie reste justifiée.

2. Les traitements immuno-modulateurs doivent-ils être arrêtés au cours de cette pandémie?

Les traitements immunosuppresseurs et la biothérapie doivent être maintenus au cours de cette pandémie et ne devraient être arrêtés qu'en cas d'infection suspectée ou confirmée (29).

Les patients MICI nécessitant leur traitement de biothérapie injectable doivent respecter les mesures préventives de l'infection au cours de leur déplacement à l'hôpital. Le médecin traitant, chez les malades en rémission clinico-bio-endoscopique depuis plus d'un an pourrait envisager l'espacement des injections en prenant en considération la demi-vie des différents médicaments s'il existe des difficultés pour poursuivre les perfusions dans ce contexte d'épidémie (29).

L'Infliximab pourrait être pris toutes les 10 semaines au lieu de 8 semaines et le Vedolizumab toutes 12 semaines au lieu de 8 semaines (29). Cependant, le maintien des intervalles habituels reste la meilleure option thérapeutique (29).

Un Switch à la voie sous-cutanée a été discuté pour limiter les déplacements des malades, mais retrouvé à l'origine d'une perte de réponse (29). Ce risque pourrait être assumé en l'absence de centres prêts à recevoir, dans les normes de prévention, les malades pour leurs injections (29).

Il est aussi conseillé de privilégier la monothérapie à la combothérapie dans ce contexte d'épidémie à SARS-Cov2 (26).

3. Un traitement immuno-modulateur ou biothérapie peut-il être démarré pendant cette épidémie covid 19?

Il est jugé préférable d'attendre le passage de la pandémie avant de démarrer un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie si l'état du patient le permet, sinon, le choix de la voie sous-cutanée devrait être privilégié (29). Dans les cas de formes graves de MICI, colite aigue grave, le traitement devrait être conduit de la même manière qu'en dehors de l'épidémie sauf pour la corticothérapie intraveineuse qui devrait être limitée à 3 jours au lieu de 5 jours (25).

Que faire devant un patient qui présente une poussée de MICI dans le contexte de l'épidémie Covid19 ?

Dans le contexte épidémique actuel, différencier entre une poussée de MICI et un Covid19 à expression digestive prédominante s'avère un défi pour le praticien d'où l'intérêt d'un test biologique accompagné d'une imagerie thoracique systématique chez ces malades (20). Une fois l'infection SAR-Cov2 écartée, la prise en charge de la poussée dépendra de sa sévérité (28).

L'évaluation de la gravité de la poussée dépendra

plutôt de critères cliniques et biologiques (syndrome inflammatoire biologique, signes de malabsorption, déshydratation, dénutrition et signes d'irritation périto-néale) (28). Les explorations endoscopiques ne doivent être réalisées qu'en cas de nécessité absolue en respectant des règles strictes et bien définies afin de minimiser le risque de transmission au personnel soignant (20).

La gestion de la poussée devrait être faite, dans la mesure du possible, en ambulatoire. Les hospitalisations, augmentent le risque de contagion virale et doivent être réservées aux poussées nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale adéquate (28).

Le contrôle de la poussée est une urgence qui devrait obéir aux recommandations thérapeutiques habituelles des sociétés savantes (26). La corticothérapie pose un réel problème, exposant le malade à un risque de développer une forme grave de Covid19 en cas d'infection. Ainsi une dégression rapide devrait être envisagée le plus tôt possible et la voie injectable ne devrait pas dépasser 3 jours en cas de colite aiguë grave avant de recourir à la biothérapie ou la chirurgie (26). Le Budésonide est privilégié en cas d'atteinte iléo-caecale vu son passage systémique modeste (22).

Un traitement de fond ne devrait pas être différé. Le choix de la molécule serait déterminé par (25,26) :

-La sévérité de la maladie, son étendue, sa forme fistulisante ou sténosante, son association à des manifestations extra-digestives ou ano-périnéales, ses complications et ses antécédents chirurgicaux.

-Le terrain du malade : âge et comorbidités

-Le risque de chaque molécule par rapport à celui de développer une forme sévère de Covid19 ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques, étant donné que les formes injectables de biothérapie permettent un contrôle plus rapide de la maladie que les formes sous cutanées, aussi seront-elles favorisées en cas de poussées graves.

Quelles sont les précautions à prendre avec les malades MICI au cours de cette pandémie? (29)

Certes, les patients atteints de MICI ne sont pas à risque particulier de développer un Covid-19 en l'absence d'un terrain sous-jacent tel une grossesse ou une comorbidité. Toutefois, ils doivent appliquer les recommandations de précautions et d'hygiène proposées par l'organisation mondiale de la santé.

-Les patients atteints de MICI doivent respecter le confinement et la distanciation sociale maintenant au moins 1mètre des individus autour.

-Les malades doivent se laver les mains régulièrement pendant 20 secondes et utiliser les solutions hydro-alcooliques et éviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche.

-Le port de masque et le lavage des mains réduisent considérablement le risque en cas de contact avec des surfaces ou patients contaminants.

-Les sujets MICI doivent éviter les toilettes publiques vu un potentiel risque de transmission oro-fécale.

-Après utilisation des toilettes, il vaudrait mieux nettoyer par de l'eau de Javel dilué 10% et en verser sur la selle avant de tirer la chasse-d'eau après 10 à 15 minutes.

-Afin de limiter les déplacements à l'hôpital et conséquemment une exposition à un contagion virale, les téléconsultations sont privilégiées pour les malades en rémission. Les explorations non invasives pour évaluer l'état des malades, notamment celles qui pourraient être réalisées à domicile telles le test fécal de la calprotectine, sont favorisées, ainsi les endoscopies non urgentes, seront différées.

-Les chirurgies programmées seront reportées à après la pandémie.

-Le service d'hépatogastro-entérologie devrait organiser un circuit d'accueil des malades atteints de MICI entre consultation d'urgence et perfusion de biothérapie, minimisant leur contact avec les autres malades.

-Les infirmiers et les médecins traitant devraient respecter les mesures d'hygiène et de distanciation et mettre des masques de protection et des gants en assurant leur activité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed March 29, 2020.
2. COVID-19 : le point de situation épidémiologique sur le coronavirus SARS-CoV-2. par Caducee.net
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
4. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1268–76.
5. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1806–15.
6. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; Published online Jan 13. DOI:10.1016/j.cgh. 2020.01.008.
7. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 595–600.
8. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–36.
9. Giovanni Monteleone, Sandro Ardizzone Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020,1–3 doi:10.1093/ecco-jc-c/jjaa061
10. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020;36:E005.
11. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT. Emerging immunological targets in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:640–5.
12. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8:959–70.
13. Bonam, S.R., Kaveri, S.V, Sakuntabhai, A., Gildardin, L., Bayry, J., Adjunct immunotherapies for the management of severely ill COVID-19 patients, *Cell Reports Medicine* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100016>.
14. Kennedy, N. A., Jones, G. R., Lamb, C. A., Appleby, R., Arnott, I., Beattie, R. M., ... & Edwards, C. (2020). British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*.
15. Ricardo J Jose, Ari Manuel COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. www.thelancet.com/respiratory Published online April 27, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
16. Fabiana Zingone, Edoardo Vincenzo Savarino. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020
17. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H, Evidence for gastrointestinal infection of

SARS-CoV-2, Gastroenterology (2020)

18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020

19. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut 2020;gutjnl-2020-320926.

20. Lacucci, M., Cannatelli, R., Labarile, N., Mao, R., Panaccione, R., Danese, S., ... & Shen, B. (2020). Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. The Lancet Gastroenterology & Hepatology.

21. www.drugs.com

22. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473-475.

23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.

24. Neurath, M. F. (2020). Covid-19 and immunomodulation in IBD. Gut.

25. Queiroz, N. S. F., Barros, L. L., Azevedo, M. F. C. D., Oba, J., Sobrado, C. W., Carlos, A. D. S., ... & Damião, A. O. M. C. (2020). Management of inflammatory bowel disease patients in the COVID-19 pandemic era: a Brazilian tertiary referral center guidance. Clinics, 75.

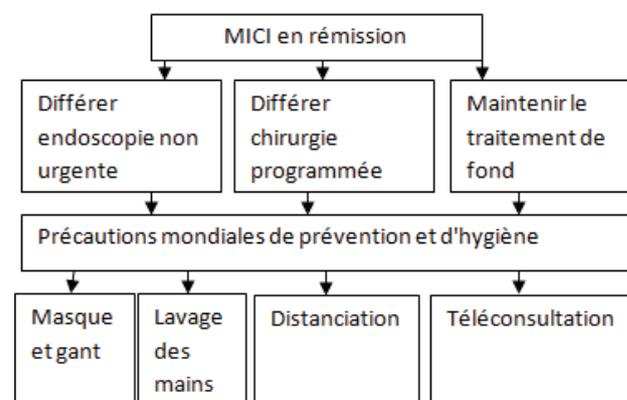
26. Rubin, D. T., Abreu, M. T., Rai, V., & Siegel, C. A. (2020). Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. Gastroenterology.

27. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. Drug Saf. 2019; 42(6): 751-768. doi:10.1007/s40264-019-00797-3

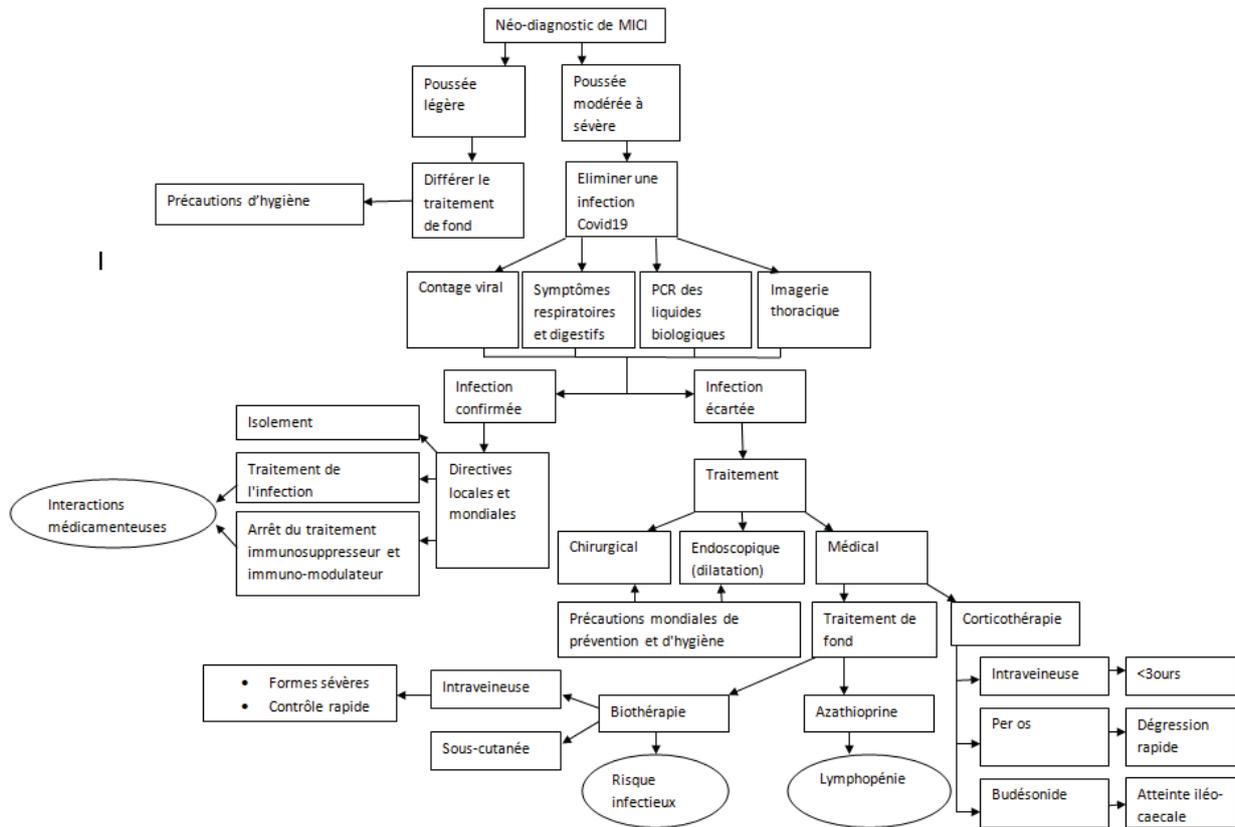
28. Coronavirus (COVID19) outbreak: what the department of endoscopy should know. Gastrointest Endosc. 2020 Mar 14;S00165107(20)302455. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019.

29. 2ème Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 20, 2020

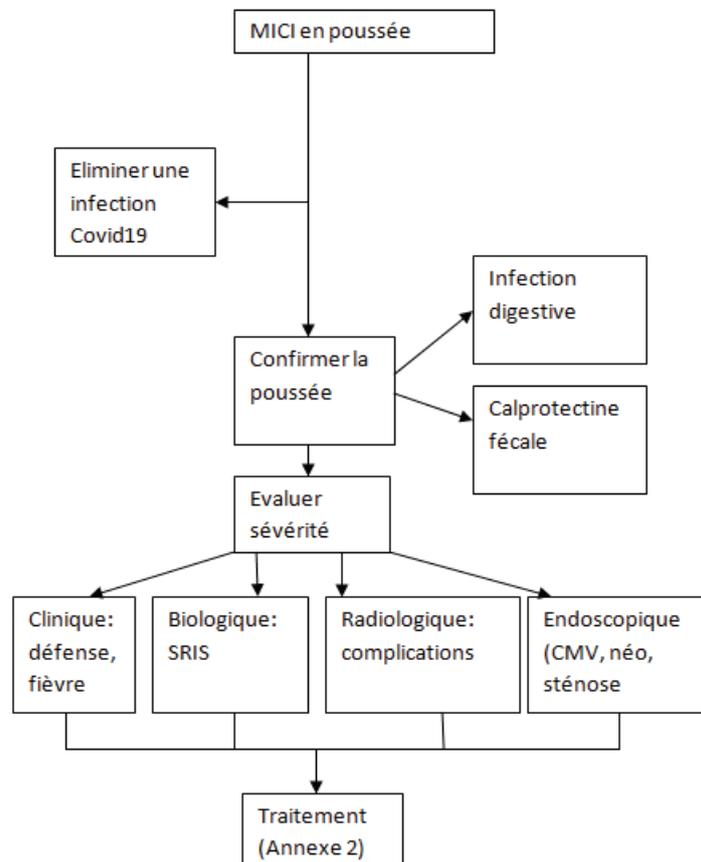
Annexe 1



Annexe 2



Annexe 3



PUISSANT

DURABLE

RAPIDE



7 gélules → 1 SEMAINE

14 gélules → 2 SEMAINES

28 gélules → 1 MOIS

NOM DE LA SPECIALITE: ZOEGAS® 20 mg, gélules gastro-résistantes, boîte de 7, 14 et 28. - ZOEGAS® 40 mg, gélules gastro-résistantes, boîte de 7, 14 et 28. **COMPOSITION:** Principe actif: ZOEGAS® 20 mg; Esomeprazole magnésium. Liste des excipients à effet (Diacyde de Titane (E171), dilués, ... 21.69 mg, ZOEGAS® 40 mg; Esomeprazole magnésium dilués, ... 43.37 mg. **Excipients:** q.s.p. une gélule gélule. **Gélatine, Oxyde de fer jaune (E172) notable;** Saccharose, parahydroxybenzoate de propyl et de méthyl. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES;** Les gélules de ZOEGAS 20 mg, sont indiqués chez les adultes dans: **Reflux gastro-oesophagien (RGO);** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux; - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien. - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien. **En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'Helicobacter pylori** pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*. **Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi;** - Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. - Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.** Les gélules de ZOEGAS 20 mg, sont indiqués chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans pour: **Reflux gastro-oesophagien (RGO);** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux; - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien. - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO). **En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal du Helicobacter pylori.** Les gélules de ZOEGAS 40 mg, sont indiquées chez les adultes dans: - Reflux gastro-oesophagien (RGO); traitement de l'oesophagite érosive par reflux; - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. - Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. **CONTRE-INDICATIONS;** - Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2. - L'esomeprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 7.5). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** **Pour ZOEGAS® 20 mg; Adultes; Reflux gastro-oesophagien (RGO);** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux; - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. **Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien;** - 20 mg une fois par jour. **Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien;** 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, ZOEGAS 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes. En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*. La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines. - Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque. 20 mg une fois par jour. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison;** La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. **Populations particulières;** - **Patients atteints d'une insuffisance rénale;** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de ZOEGAS devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 8.2). **Patients atteints d'une insuffisance hépatique;** - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg de ZOEGAS chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 8.2). **Sujets âgés;** Aucune adaptation posologique que le sujet âgé. **Population pédiatrique;** - **Adolescents à partir de l'âge de 12 ans;** Reflux gastro-oesophagien (RGO); Traitement de l'oesophagite érosive par reflux; - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien; 20 mg une fois par jour. - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO); 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, ZOEGAS 20 mg administré une fois par jour, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. - Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori*; Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. La posologie recommandée est la suivante: - Pour un poids de 30 à 40 kg; Association avec deux antibiotiques: ZOEGAS 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7.5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. - Pour un poids > 40 kg; Association avec deux antibiotiques: ZOEGAS 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Pour ZOEGAS® 40 mg; Adultes; Reflux gastro-oesophagien (RGO);** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux; 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison; La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. - Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. **Populations particulières;** - **Patients atteints d'une insuffisance rénale;** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de ZOEGAS devra être prudente chez ces patients. (voir rubrique 8.2). **Patients atteints d'une insuffisance hépatique;** - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg de ZOEGAS chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. (voir rubrique 8.2). **Sujets âgés;** Aucune adaptation posologique que le sujet âgé. **Population pédiatrique;** - **Adolescents à partir de l'âge de 12 ans;** Reflux gastro-oesophagien (RGO); Traitement de l'oesophagite érosive par reflux; 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. Enfants de moins de 12 ans. ZOEGAS ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles. **Pour ZOEGAS® 20 mg et 40 mg; Mode d'administration;** Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchées ni croquées. Pour les patients ayant des difficultés à avaler les gélules: 1. Ouvrez la capsule précautionneusement au dessus d'un verre d'eau non gazeuse et videz le contenu de la gélule (granules) dans le verre. N'utilisez aucun autre liquide ni boisson. 2. Agitez. Ensuite buvez le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes. Toujours agitez le mélange avant de boire. 3. Pour être sûr d'avoir bu tout votre médicament, mélangez le contenu de la gélule avec la moitié de sa contenance en eau et buvez-la. Les particules solides contiennent le médicament - ne pas mâcher ni écraser. Pour les patients ne pouvant pas avaler, le contenu des gélules peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse et administré par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées. Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, voir ci-après: 1. Placer le contenu d'une gélule dans environ 25 ml ou 50 ml d'eau. (Pour certains sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser les granules afin d'éviter l'obstruction de la sonde). Remuez. 2. Prélever la suspension dans une seringue et ajouter environ 5 ml d'air. 3. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser les granules. 4. Maintenir la seringue en bout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion. 5. Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus. 6. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout). 7. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide. 8. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 6. Si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certains sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire. **EFFETS SECONDAIRES;** **Résumé du profil de sécurité;** Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée. **Tableau des effets indésirables;** Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence: très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$; très rare $< 1/10000$; indéterminé (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique;** Rare; Leucopénie, thrombocytopénie; Très rare; Agranulocytose, pancytopenie; **Affections du système immunitaire;** Rare; Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique; **Troubles du métabolisme et de la nutrition;** Peu fréquent; Œdème périphérique; Rare; Hyponatémie; Fréquence indéterminée; Hypomagnésémie (voir rubrique 7.4), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie; **Affections psychiatriques;** Peu fréquent; Insomnie; Rare; Agitation, confusion, dépression; Très rare; Agressivité, hallucinations; **Affections du système nerveux;** Fréquent; Céphalées; Peu fréquent; Etourdissements, paresthésies, somnolence; Rare; Troubles du goût; **Affections oculaires;** Rare; Vision trouble; **Affections de l'oreille et du labyrinthe;** Peu fréquent; Vertiges; **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales;** Rare; Bronchospasme; **Affections gastro-intestinales;** Fréquent; Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements; Peu fréquent; Sécheresse buccale; Rare; Stomatite, candidose gastro-intestinale; Fréquence indéterminée; Colite microscopique; **Affections hépatobiliaires;** Fréquent; Augmentation des enzymes hépatiques; Rare; Hépatite avec ou sans ictère; Très rare; Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané;** Peu fréquent; Dermate, prurit, rash, urticaire; Rare; Alopecie, photosensibilisation; Très rare; Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell; **Affections musculo-squelettiques et systémiques;** Peu fréquent; Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 7.4); Rare; Arthralgies, myalgies; Très rare; Faiblesses musculaires; **Affections du rein et des voies urinaires;** Très rare; Néphrite interstitielle; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante; **Affections des fonctions reproductives et du sein;** Très rare; Gynécomastie; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration;** Rare; Malaise, augmentation de la sudation. **DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES;** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque des médicaments. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION;** Tableau C (Liste II). **DATE DE REVISION;** M1-01.2017. Pour l'information relative aux phénomènes toxiques ou d'intolérance possibles et éventuels, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacocinétiques, veuillez vous référer aux mentions légales de « Esomeprazole » sur le site de l'ANSM: « <http://agence-prd.ansm.sante.fr/plp/ecodes/index.php> ». Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diouri, Casablanca, Maroc. Tél: +212 (522) 45 32 00. Fax: +212 (522) 30 48 53

L'essentiel que doit savoir l'hépatologue pendant la pandémie du COVID 19

Tahiri Mohamed, Wafaa Badre
Service d'hépatogastroentérologie CHU Ibn Rochd de Casablanca

Introduction

La pandémie du Covid 19 ne cesse de se propager dans le monde depuis sa première description en Décembre 2019. Jusqu'au 20 avril 2020, plus de 2,4 millions de cas confirmés par les laboratoires ont été rapportés, occasionnant plus de 165 000 décès.

A côté des signes respiratoires et systémiques: fièvre, toux, dyspnée, détresse respiratoire aigue, la présence des signes digestifs a été rapportée [1]. Ainsi, une étude portant sur 1099 patients ayant le Covid 19, les nausées - vomissements sont présents dans 5,6% des cas et la diarrhée rapportée dans 3,8% des cas [2]. L'atteinte hépatique a été rapportée dans les premières séries publiées avec une prévalence des élévations des transaminases (ASAT et ALAT) qui varie entre 14 -53%. (3-8)

La cytolysse hépatique semble liée à la sévérité de la maladie Covid 19. Ainsi dans l'étude de Huang, l'élévation des ASAT est retrouvée dans 62 % des patients Covid 19 hospitalisés en soins intensifs versus 25 % des patients ne nécessitant pas de soins intensifs (3). Cette donnée a été confirmée dans une étude incluant un plus grand effectif (N=1099) (2).

Typiquement, l'élévation des transaminases est modérée (de 1 à 2 fois la limite supérieure de la normale) et transitoire (4-8)

La bilirubine, quand elle est élevée, est usuellement modérée. L'élévation de la GGT a été retrouvée dans 5,4 % des cas (9). Cependant, l'hépatite aigue sévère est rare au cours du Covid 19 (4).

En cas d'élévation des transaminases chez un patient ayant une infection Covid 19, il est recommandé de faire une enquête étiologique comportant la recherche de la prise de médicaments hépatotoxiques et les virus de l'hépatite virale B et C. L'exploration

radiologique comportant l'échographie hépatobiliaire n'est indiquée que devant la suspicion d'obstruction biliaire ou de thrombose veineuse (9).

Physiopathologie-Démarche diagnostique

Sur le plan physiopathologique, l'atteinte hépatique pourrait être liée à une infection directe des cellules hépatiques par le virus Covid 19. Le foie pourrait être exposé via le système splanchnique et la circulation systémique vu que le virus a été détecté dans le sang et les selles (10-11)

Les séries histologiques post-mortem sont rares et retrouvent souvent des lésions non spécifiques allant d'une stéatose microvésiculaire, une activité portale et / ou lobulaire et la nécrose (12 -13).

Le virus pourrait utiliser les récepteurs de l'enzyme de conversion (ACE 2) pour pénétrer dans les cellules hépatiques. Les cholangiocytes, riches en récepteurs ACE 2, pourraient déréguler les fonctions hépatiques (14-15).

Cependant, l'élévation des transaminases (GOT, GP , GGT) pourrait non seulement être due à un effet cytopathique direct ou à une réaction immune liée à la réponse de l'hôte, mais aussi à la rhabdomyolyse (particulièrement si l'élévation prédomine sur la GOT), à des phénomènes d'hypoxie du foie liés à des troubles circulatoires et enfin à l'hépatotoxicité des médicaments (9).

La découverte d'élévation de transaminases impose une surveillance clinico-biologique stricte.

En cas d'amélioration ou de stabilisation des transaminases, la surveillance des transaminases doit être maintenue ; cependant en cas d'aggravation des chiffres de transaminases,

le bilan étiologique devrait rechercher la rhabdomyolyse et l'hypoxie hépatique ; en plus, l'arrêt des médicaments hépatotoxiques devrait être envisagé (9).

Les indications d'arrêt des médicaments sont définies
-ALT ou AST >8xULN

- ALT ou AST >5xULN pendant plus de deux semaines

-ALT ou AST >3xULN et bilirubine totale >2xULN ou
INR >1.5

-ALT ou AST >3xULN avec apparition de fatigue,
nausées, vomissements, douleurs de l'hypochondre
droit, fièvre, rash cutané ou hyper éosinophilie>5%(
16)

La place de la biopsie hépatique n'est pas établie dans
le cas de l'élévation des transaminases au cours du
l'infection par le Covid19 (17).

Gestion des maladies hépatique à l'ère du Covid 19

L'épidémie Covid 19 met les hépatologues devant un
dilemme très complexe, d'une part, les hépatologues
autant que soignants ont le devoir de faire le
diagnostic, le traitement et le suivi des maladies hépa-
tiques ; cependant ils restent tenus par le devoir de
protéger leur malades fragiles face au risque de la
transmission du Covid 19 et à la nécessité de désen-
gorger les structures de soins.

Plusieurs sociétés savantes (AASLD, EASL, AFEF)
ont récemment édité des recommandations afin
d'aider les cliniciens dans la prise en charge des
malades ayant des pathologies hépatiques (9,17-18).

Les sociétés savantes recommandent de retarder les
consultations non urgentes et favoriser le contact
entre médecin et malade via la télémédecine ou le
téléphone (9,17-18).

Les prélèvements sanguins, s'ils sont nécessaires,
doivent être faits en dehors de l'hôpital, idéalement à
domicile.

La consultation avec présence physique reste indis-
pensable selon l'AFEF et l'AASLD dans certains cas
notamment pour la consultation d'annonce avant
traitement d'un cancer du foie, pour les nouveaux

patients avec un motif clinique significatif : ictère,
cytolyse >500 UI/ml, et en cas de décompensations
récentes (9-17).

Les patients ayant une stéatopathie métabolique
doivent être considérés à haut risque pour la maladie
Covid 19 sévère vu l'association usuelle au diabète et
/ou l'hypertension artérielle.

Les traitements de l'hépatite B et C doivent être main-
tenus, s'ils ont été déjà démarrés ; cependant, il est
recommandé de retarder l'initiation de traitement pour
le VHB sauf dans les situations urgentes (cirrhose,
réactivation) et de risque de transmission élevé
(usages de drogues ou immigrés avec promiscuité)
(9-17).

Le traitement de l'hépatite virale C devrait être retardé
en temps de confinement sauf pour les usagers de
drogues et les migrants (17).

Concernant les maladies auto immunes du foie (cho-
langite sclérosante du foie, hépatite auto- immune et
cholangite biliaire primitive), les sociétés savantes
s'accordent sur le maintien du traitement de fond sans
aucune modification du traitement immunosuppres-
seur (9-17).

En cas d'hépatite auto-immune nouvellement diagnos-
tiquée, il est recommandé de débiter une corticothé-
rapie (prednisolone 0,5 mg /kg/j ou budosénide (9 mg
/j) avec début différé du traitement de fond (17).

Pour les patients cirrhotiques, la surveillance pour la
détection du carcinome hépatocellulaire ainsi que la
détection des varices œsophagiennes par fibroscopie
digestive haute peut être retardée pour 2 mois (18).

L'AFEF recommande de maintenir l'hospitalisation
pour le traitement du cancer primitif du foie à visée
curative, les ponctions évacuatrices d'ascite, la
ligature des varices œsophagiennes en prophylaxie
secondaire, les biopsies hépatiques urgentes et les
patients en décompensation (17).

La prise en charge doit être maintenue tout en ayant le
minimum d'exposition au staff médical (17-18).

En cas de décompensation aigue ou de décompensa-
tion aigue sur une hépatopathie chronique (ACLF), la
recherche du Covid 19 doit être réalisée (9-17).

Prise en charge du Covid 19 chez les patients ayant une hépatopathie

L'infection Covid 19 peut atteindre les patients ayant une hépatopathie chronique, cependant, il n'y a pas actuellement assez de preuves cliniques démontrant que les hépatopathie B et C, la cholangite biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive sont des facteurs de risque pour la survenue de maladie covid 19 sévère (9-17-18).

L'exemple le plus illustratif est le virus de l'hépatite B, plus prévalent en Chine qu'en Europe, et qui ne semble pas être un facteur aggravant de l'histoire naturelle de la maladie Covid 19.

Néanmoins, certaines recommandations doivent être respectées dans la prise en charge de l'infection Covid 19 chez les patients ayant une hépatopathie chronique et notamment la limitation de la prescription du paracétamol à 2-3 g /j et l'interdiction des anti-inflammatoires chez les patients ayant une cirrhose ou une hypertension portale (18).

En plus, le traitement des complications de la cirrhose (ascite, encéphalopathie, infection du liquide d'ascite) doit être maintenu (18).

Les patients sans fibrose hépatique avancée ou complications, doivent avoir la même prise en charge que la population générale, il n'y a pas d'indication à une hospitalisation systématique (17-18).

Cependant, les patients ayant une hépatopathie avancée peuvent être hospitalisés pour une évaluation et une surveillance stricte (9,17-18).

Conclusion

La perturbation du bilan hépatique est une situation fréquente en cas d'infection Covid 19. Malgré son caractère le plus souvent modéré et transitoire, elle nécessite un suivi et un bilan étiologique.

Malgré la pandémie, les malades ayant des hépatopathies chroniques virales ou auto-immunes devraient être suivis idéalement via télé-médecine et doivent poursuivre leur traitement antérieurement débuté. Cette pandémie ne devrait pas occasionner des

pertes de chances pour les patients vulnérables ayant des pathologies hépatiques. Cependant, plusieurs zones d'ombre concernant l'interaction du virus Covid 19 et la pathologie hépatique persistent et les études en cours devraient apporter la lumière sur ces questions.

REFERENCES

1-Ren Mao, JieLiang, Jun Shen .Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases .Lancet GastroenterolHepatol 2020 S2468-1253(20)30076-5

2-Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032

3- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.

4 -Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–13.

5 -Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.

6 -Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; published online Feb 24. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

7- Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China:

retrospective case series. *BMJ* 2020; published online Feb 19. DOI:10.1136/bmj.m606.

8 - Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 24. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

9—Clinical Insights for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-03/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-3.23.2020-FINAL-v2.pdf>

10 -Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet GastroenterolHepatol* 2020; published online Feb 19. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30048-0.

11 -Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020; published Online Feb 4. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766> (preprint).

12- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 April;8:420–422.

13- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020 March 15;49. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. [Epubahead of print]

14- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020 March 30. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. [Epubahead of print]

15- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 November 27;426:450–454.

16-FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During COVID-19 Pandemic <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

17 - Ganne-Carrié N, Fontaine H, Dumortier J, Boursie J Propositions de prise en charge des patients atteints de maladies du foie à l'occasion de la pandémie de Coronavirus 2019 <https://www.jle.com/fr/covid19-maladies-du-foie>

18 -T Boettler,1P N. Newsome, , M. Mondelli et al Care of patients with liver disease during the COVID-19pandemic: EASL-ESCMID position paper- *JHEP Reports* 2020 vol. 2 j 100113

Traitement du COVID-19: interactions médicamenteuses avec les traitements usuels en hépato-gastroentérologie.

Meyiz Houda , El Jaadi Ihsane, Akjay Aicha, Mellouki Ihsane.

Service de gastro-entérologie, CHU de Tanger, Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger, Université Abdelmalek saadi Tetouan.

Résumé :

La maladie du COVID-19 attribuable à un nouveau coronavirus (appelé SARS-Cov-2) a commencé en Chine et s'est rapidement propagée dans le monde entier. En raison de la situation d'urgence en santé publique, la chloroquine et l'hydroxychloroquine dont les profils de sécurité sont connus, ont été introduites dans la prise en charge des cas confirmés dans différents pays, notamment au Maroc. Cependant, plusieurs effets indésirables ont été rapportés, avec un risque d'augmentation de leur toxicité suite à une co-médication. On rappelle à travers cet article les différentes interactions médicamenteuses connus de ces traitements avec les traitements usuels en hépato-gastroentérologie.

Mots clés : SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; chloroquine ; hydroxychloroquine ; azithomycine.

Introduction

Le début d'une maladie émergente (COVID-19) attribuable à un nouveau coronavirus (appelé SARS-Cov-2) a commencé en fin Décembre à Wuhan, et s'est rapidement propagée en Chine puis dans le monde entier(1). L'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie du COVID-19 comme une pandémie en Mars 2020. A la date du 20 Avril 2020, elle a infecté plus 2.435.876 personnes dans le monde et causé plus de 167.369 décès (2). Par conséquent, Il existe un besoin urgent d'un traitement efficace pour traiter

d'une part les patients symptomatiques mais aussi de diminuer la durée de portage du virus afin de limiter sa transmission dans la collectivité(3).

En l'absence d'un traitement efficace connu et en raison de la situation d'urgence en santé publique, les anciens médicaments utilisés comme traitement antiviral ont été les premiers candidats pour traiter le COVID-19 vu les profils de sécurité bien établis. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont deux antimalariques utilisés depuis plus de 70 ans et qui ont été décrites comme un puissant inhibiteur de la plupart des coronavirus(4). C'est deux molécules ont été testées sur des cellules infectées par le SARS-CoV2 et ont permis la diminution in vitro de la répllication virale (5,6). La preuve de leur efficacité clinique chez les patients atteints de COVID-19 n'a pas encore été

établie dans de grandes études randomisées contrôlées (7), Un essai clinique européen, baptisé Discovery, destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité de quatre stratégies thérapeutiques expérimentales dont l'hydroxychloroquine a démarré en fin Mars. Les premiers résultats seront connus dans les prochaines semaines. Cependant, plusieurs publications ont souligné l'efficacité clinique de ces molécules. A lumière de ces résultats, ces molécules ont été introduites dans la prise en charge des cas confirmés dans différents pays(7).

Au Maroc, le premier cas a été déclaré le 02 Mars 2020, Dans le cadre de la lutte contre le nouveau coronavirus Covid-19, un protocole thérapeutique mis en place par le Ministère de la santé, recommande un traitement de première intention des cas confirmés par l'administration de Chloroquine ou de l' Hydroxychloroquine associée à l'Azithromycine(8). De nombreux effets indésirables ont été rapportés avec un effet dose-dépendant (9). Il convient alors d'être vigilant à la sécurité d'emploi de ces molécules, notamment à la toxicité cardiaque et de vérifier la présence d'interactions médicamenteuses avec les traitements prescrits au cours des différentes affections.

1. Recommandations du ministère de la santé pour prise en charge des cas confirmés du Covid-19 (8) :

Le traitement de première intention se base sur l'administration de Chloroquine 500mg (Nivaquine®)X2/j pendant 10 jours, ou l'administration de sulfate d'Hydroxychloroquine (Plaquinine®) à la posologie de 200 mg X3/j pendant 10 jours. Ce traitement est associé à l'Azithromycine 500mg à J1 puis 250mg/jour du J2 à J7. L'antibiothérapie est non systématique, indiquée si surinfection bactérienne. L'héparine de bas poids moléculaire si alitement.

Les affections gastro-intestinales représentent les effets indésirables les plus fréquents de ce traitement. Il s'agit surtout de nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. La chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent également provoquer des troubles cardiaques. Il s'agit en général de modifications de l'électrocardiogramme (ondes T altérées et allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes). L'association avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, comme l'Azithromycine, expose le patient à un risque supplémentaire d'allongement du QT et de torsades de pointes qui devra être pris en compte(9).

2. Gestion des anomalies hépatiques et interactions médicamenteuses avec les traitements classiques en hépatologie:

Des anomalies des tests hépatiques ont été décrites chez les patients COVID-19. La fréquence de la cytolyse varie selon les séries entre 14,8 à 53,1 % , et la gamma-glutamyl transférase (GGT) est élevée dans 54 % des cas(10). Les anomalies du bilan hépatique demeurent légères et transitoires le plus souvent. Elles semblent plus intenses en cas de COVID-19 sévère(10). Les anomalies des tests hépatiques sont probablement de causes multiples, pouvant être la conséquence d'une atteinte directe du virus, de lésions d'origine dysimmunitaire, d'une hépatite hypoxique chez les patients les plus sévères, ou d'une hépatite médicamenteuse(11). Le traitement associant Hydroxychloroquine/ Chloroquine et Azithromy

cine n'est pas associé à des anomalies de la fonction hépatique et représente une cause extrêmement rare de lésions hépatiques aiguës cliniquement apparentes(12). La présence d'anomalies du bilan hépatique ne représente pas une contre-indication au traitement bien que une surveillance rigoureuse est souhaitable(13).

L'association des antiviraux directs (DAA) pour le traitement de l'hépatite virale C (HVC) et le traitement recommandé cours covid-19 ne présente aucune interaction médicamenteuse cliniquement attendue, cependant elle doit être prescrite avec précautions en cas d'altération des fonctions hépatiques (14) (Tableau1). Les différents traitements de l'hépatite virale B (HVB) ne représente également aucune interaction médicamenteuse avec le traitement du covid-19(15) (Tableau2). Cependant une initiation du traitement n'est pas justifiée sauf en cas de réactivation ou avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur(16).

Pour les patients ayant une hépatopathie sous immunosuppresseurs, notamment au cours de l'hépatite auto-immune (HAI) ou les transplantés hépatique, il n'est pas recommandé d'apporter d'ajustements anticipés aux médicaments immunosuppresseurs ou aux doses. La réduction de la dose ou l'arrêt des immunosuppresseurs peut provoquer une rechute chez un patient atteint d'HAI ou de précipiter un rejet aigu chez un receveur de transplantation hépatique. Toutefois, en cas d'infection covid-19, il est recommandé de réduire au minimum la dose des corticoïdes, mais maintenir une dose suffisante pour éviter l'insuffisance surrénale. Aucune interaction médicamenteuse n'a été notée avec le traitement recommandé du covid-19 (14). La réduction des doses des autres immunosuppresseurs comme l'Azathioprine ou le Mycophénolate doit être considérée, en particulier dans le cadre de la lymphopénie, de la fièvre ou de l'aggravation de la pneumonie attribuée à COVID-19(12,16). Une potentielle interaction médica

menteuse a été décrite dans l'association Azathioprine et Hydroxychloroquine/Chloroquine nécessitant un monitoring rapproché voire un ajustement de dose, alors qu'aucune interaction n'a été noté avec le mycophénolate(14). Il est à souligner que l'initiation d'un traitement immunosuppresseur ne doit se faire que si forte indication du traitement(12,16).

Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue également avec le traitement par le Propranolol, le Carvédilol, le Spironolactone, le Furosémide, la Rifaximine ou bien le Lactulose (14).

La coadministration de l'Acide ursodésoxycholique (AUDC) et de la Chloroquine n'a pas été étudiée. Théoriquement, l'acide ursodeoxycholique peut affecter l'absorption de médicaments lipophiles tels que la chloroquine en raison de son effet sur la sécrétion d'acide biliaire. De ce fait, une Interaction potentiellement faible peut exister mais il est peu probable que des mesures supplémentaires ou des ajustements de dosage soient nécessaires (15). Par contre, aucune interaction entre acide obéticholique et traitement du Covid-19 n'est attendue.

Tableau 1: interactions médicamenteuses entre DAA au cours du traitement de HVC et traitement recommandé cours covid-19(15).

	DCV	SOF	SOF/VEL	LED/SOF	ELB/GZR	G/P	RBV
Azithromycine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydroxychloroquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chloroquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

DCV :Daclatasvir,ELB/GZR :Elbasvir/Grazoprevir,G/P :Glecaprevir/Pibrentasvir,LED/SOF :Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV : Ribavirine, SOF : Sofosbuvir, SOF/VEL :Sofosbuvir/Velpatasvir. Aucune interaction cliniquement significative attendue.

Tableau 2 ; interactions médicamenteuses entre les différents traitements de l'HVB et traitement recommandé cours covid-19(15).

	ETV	LMV	PegIFN alfa-2a	TAF	TDF
Azithromycine	◆	◆	◆	◆	◆
Hydroxychloroquine	◆	◆	◆	◆	◆
Chloroquine	◆	◆	◆	◆	◆

ETV : Entecavir,LMV: Lamivudine,PegIFN alfa-2a:Peginterferon alfa-2a ,TAF: Tenofovir alafenamide, TDF : Tenofovir-DF. Aucune interaction cliniquement significative attendue.

3. Interactions médicamenteuses avec les traitements classiques au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (Tableau 3):

Il n'existe à l'heure actuelle peu de données indicatives quant au risque d'infection par le COVID-19 chez les patients atteints de MICI. En pratique, comme cela est recommandé par le GETAID et la SNFGE, il ne faut pas interrompre les traitements immunosuppresseurs et/ou les biothérapies au cours des MICI dans un but préventif.

Chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, il semble raisonnable de suspendre les traitements immunomodulateurs le temps de la résolution de l'infection. Il convient enfin de discuter au cas par cas de l'interruption d'un traitement immunomodulateur chez les patients ayant un contagé identifié ou une forme asymptomatique de COVID-19(17).

Les dérivés amino-salicylés peuvent être utilisés sans

restriction compte tenu de leur mode d'action essentiellement topique.

De plus, aucune interaction médicamenteuse n'a été notée en association avec la Chloroquine ou Hydroxychloroquine (18). L'association de ces derniers avec la Ciclosporine fait l'objet de précautions d'emploi. Le dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, et le contrôle de la fonction rénale avec adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la chloroquine est indispensable (14). Une interaction potentielle nécessitant une surveillance rapprochée voire un ajustement de dose a été notée en association avec l'Azathioprine, l'Infliximab, l'Adalimumab et le Golimumab. L'augmentation du risque de neuropathie périphérique au cours du traitement par les anti-TNF, surtout chez les sujets diabétiques ou âgés de plus de 60an, justifie une surveillance rapprochée. Une surveillance des paramètres hématologiques s'impose également vu le risque accru de toxicité hématologique.

Tableau 3: interactions médicamenteuses entre les différents traitements des MICI et traitement recommandé cours covid-19(14).

	Azithromycine	Hydroxychloroquine	Chloroquine
Mésalazine	◆	◆	◆
Prédnisone/ prédnisolone	◆	◆	◆
Méthylprédnisolone	◆	◆	◆
Budesonide	◆	◆	◆
Azathioprine	◆	■	■
Ciclosporine	◆	■	■
Methotrexate	■	▲	▲
Infliximab	◆	■	■
Adalimumab	◆	■	■
Golimumab	◆	■	■

◆ Aucune interaction cliniquement significative attendue ▲ Interaction potentiellement faible il est peu probable que des mesures supplémentaires ou des ajustements de dosage soient nécessaires ■ interaction potentielle nécessitant une surveillance rapprochée voire un ajustement de dose.

4. Interactions médicamenteuses avec les traitements classiques au cours des différentes affections digestives (Tableau 4) :

Les antiémétiques sont des molécules d'usage courant en gastroentérologie. Il faut dans ce contexte soulignée la Dompéridone (MOTILIUM®, CINET®, NAUSELIUM®) dont l'association avec la Chloroquine ou l'Hydroxychloroquine est contre indiquée vu la risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe(18). Les topiques gastro-intestinaux tel que les antiacides, le charbon et les sels (carbonates, citrates, gluconates, magaldrates, phosphates, sulfates, silicates), oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium

diminuent l'absorption digestive de la chloroquine. Par conséquent, ces topiques gastro-intestinaux doivent être pris à distance (plus de 2 heures pour la Chloroquine et 4 heures pour l'Hydroxychloroquine). Par ailleurs, la Cimétidine ralentie l'élimination de la chloroquine avec un risque de surdosage. L'association de la Chloroquine ou l'Hydroxychloroquine avec les Fluoroquinolones est déconseillée vu le risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée(9).

Tableau 4 interactions médicamenteuses entre les traitements classiques des différentes affections digestives et le traitement recommandé cours covid-19(14).

	Azithromycine	Hydroxychloroquine	Chloroquine
Dompéridone	●	●	●
Metoclopramide	◆	◆	◆
Loperamide	◆	◆	◆
Lactulose	◆	◆	◆
Senna	◆	◆	◆
Oméprazole	◆	◆	◆
Esoméprazole	◆	◆	◆
Antiacides	◆	■	■
Cimétidine	◆	■	■
Ranitidine	◆	◆	◆
Ciprofloxacine	■	■	■
Levofloxacine	■	■	■
Métronidazole	◆	◆	◆
Ceftriaxone	◆	◆	◆

● Co-médication contre-indiquée ◆ Aucune interaction cliniquement significative attendue ▲ Interaction potentiellement faible il est peu probable que des mesures supplémentaires ou des ajustements de dosage soient nécessaires ■ interaction potentielle nécessitant une surveillance rapprochée voire un ajustement de dose.

Conclusion :

La preuve de l'efficacité clinique de la chloroquine/hydroxychloroquine, et de son innocuité chez les patients atteints de COVID-19 n'a donc pas encore été établie. De grandes études randomisées sont en cours et les premiers résultats seront connus dans les prochaines semaines. Plusieurs effets secondaires ont été rapportés aux centres de pharmacovigilance. Il est nécessaire d'être vigilant à la sécurité d'emploi de la chloroquine/hydroxychloroquine, notamment à la toxicité cardiaque et de vérifier la présence de co-médications majorants cette toxicité.

Référence :

1. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Mar 24;gutjnl-2020-320926.
2. WHO EMRO | Au sujet du COVID-19 | COVID-19 | Thèmes de santé [Internet]. [cited 2020 Apr 19]. Available from: <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/corona-virus/about-covid-19.html>
3. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105949.
4. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105938.
5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269–71.
6. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9;ciaa237.
7. hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structure_s/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf
8. Covid-19Prise en charge thérapeutique des cas confirmés (23mars2020).pdf [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: [http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20\(23mars2020\).pdf](http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20(23mars2020).pdf)
9. Note-chloroquine_2020.pdf [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: https://rcc-pv.ma/wp-content/uploads/2020/03/Note-chloroquine_2020.pdf
10. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 19;jgh.15047.
11. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2020 Apr 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.14470>
12. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020 Jun;2(3):100113.

13. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* [Internet]. [cited 2020 Apr 21];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.14470>

14. Liverpool COVID-19 Interactions [Internet]. [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

15. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/checker###table-view-wrap>

16. AASLD-COVID19-ClinicalInsights-April162020-FI

NAL.pdf [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-April162020-FINAL.pdf>

17. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology*. 2020 Apr;S0016508520304650.

18. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.

Prise en charge des cancers digestifs à l'ère de la pandémie COVID-19

I. Haraki, K. Krati

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive CHU Mohamed VI de Marrakech

Introduction

Nous vivons actuellement une pandémie à laquelle nous n'étions pas préalablement préparés. Les personnes à risque sont les plus fragiles, et les patients atteints de cancers digestifs ne font pas exception. Cette situation sanitaire inaccoutumée a poussé les sociétés savantes s'intéressant à l'oncologie digestive (ESMO, FFCD, SFCO...) à émettre urgemment des recommandations provisoires de débrouillage, basées essentiellement sur les données asiatiques dont on dispose actuellement et sont susceptibles d'être modifiées dans les jours à venir [1]. Il y a clairement un compromis entre le risque infectieux encouru et le risque de retarder la prise en charge oncologique adéquate. Différentes situations sont à discuter (patient infecté ou non, en cours de traitement ou chez qui un traitement devrait être initié, en palliatif ou en curatif).

Patient avec cancer digestif : une cible fragile pour le coronavirus

Les patients atteints ou à histoire personnelle de cancer sont à risque plus élevé d'infection à coronavirus. Ce risque est lié essentiellement à l'immunosuppression induite par leur maladie d'une part et par les différentes thérapeutiques reçues [2]. Le plus gros de leur prise en charge se fait en hospitalier et les exposerait à un risque supplémentaire. Il s'est également avéré qu'en cas d'infection COVID 19, un patient atteint de cancer digestif est plus à risque de développer une forme grave avec défaillance respiratoire (39% versus 8%) [3]. En cas de formes graves, le pronostic est péjoratif avec un taux de mortalité à 30 jours de 24,4% versus 3% chez les patients indemnes de cancer [4]. Dans la catégorie « patients atteints de

cancer », le risque est majoré en cas de [5,6]:

- Chimiothérapie en cours ou durant les 3 derniers mois. Une poly chimiothérapie étant plus à risque qu'une mono chimiothérapie.
- Radiothérapie extensive
- Chirurgie carcinologique dans les 30 jours
- Greffe de moelle osseuse ou de cellules souches dans les 6 derniers mois
- Hémopathie maligne
- Autre traitement susceptible d'affaiblir le système immunitaire (Corticothérapie au long cours dans les 3 mois, anticorps monoclonaux, inhibiteur de la protéine kinase TKI).
- Lymphopénie < 600 e/mm²
- faible taux d'immunoglobulines
- Immunothérapie : les Anti PD1 et anti PDL1 utilisés seuls ne sont pas un facteur de risque.

A ces facteurs spécifiques, on rajoutera évidemment les facteurs habituels chez toute personne lambda, à savoir l'âge, le terrain cardio vasculaire et une pathologie chronique sous-jacente en l'occurrence broncho-pulmonaire.

Stratégie globale de prise en charge :

Les patients atteints de cancer nécessite une attention particulière durant cette pandémie. En plus du risque infectieux, la potentielle progression de la maladie est un autre paramètre à prendre en considération. Les patients atteints de cancers curables doivent être traités dans les meilleurs délais. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est le dogme commun des recommandations internationales, basées essentiellement sur des avis d'experts. Il convient de connaître avant tout la situation épidémiologique de la région (en fonction des 5 phases de l'épidémie) et les moyens

dont dispose la structure où le praticien exerce. La décision d'initier ou de continuer un traitement sera discutée idéalement en RCP onco-COVID, puis en concertation avec le patient qui exprimera son consentement éclairé [1].

Testing et mesures barrières « standards » :

La RT PCR SARS Cov 2 sur écouvillon naso-pharyngé doit être proposée à tous les patients présentant des symptômes de COVID 19, qu'ils soient en cours de traitement anticancéreux, en suivi ou survivant. Un patient fébrile ne doit en aucun cas être évalué en hôpital de jour oncologique. Chez tout patient testé COVID 19 +, la prise en charge de l'infection prime. Il sera hospitalisé systématiquement vu le risque de formes graves. Le bilan de l'infection (TDM thoracique, évaluation respiratoire, bilan sanguin) est le même que chez les autres patients non cancéreux [6]. Les thérapies anti-cancéreuses seront ré-évaluées une fois l'infection traitée : après au moins 14 jours, idéalement 21, et 48 h sans fièvre ni toux avant d'instaurer/ reprendre une chimiothérapie, TKI ou immunothérapie [7,8].

Les patients non testés sont des patients dont le statut COVID est inconnu (infectés ou pas) et potentiellement contaminant. Idéalement, une PCR devrait être réalisée avant chirurgie, radio/ chimio ou immunothérapie, en initiation et avant chaque cycle [7]. Devant la pénurie des tests, les patients sans signes de gravité, seront ré-adressés à leurs domiciles avec tous les conseils de gestes barrières standards [7,8] :

- Mesures identiques à la population générale :
Lavage régulier des mains, mouchoir à usage unique ...
- Confinement renforcé : 14 jours, port de masque chirurgical à chaque sortie, zéro contact social, interdiction d'usage de transports collectifs.

Il est indispensable d'assurer un suivi téléphonique pour tout patient ayant été admis en unité d'oncologie durant cette pandémie, afin de vérifier s'il présente ou non dans les suites des symptômes en faveur d'une infection COVID

19. Il serait également judicieux de les contacter la veille de chaque admission en structure hospitalière pour vérifier l'absence de ces mêmes symptômes.

Consultations oncologiques, RCP et hôpital de jour oncologique :

La désignation d'un consultant « leader » est impérative, il chaperonnera toutes les décisions durant la période de crise et assurera la sanctuarisation de l'unité d'oncologie [5]. Il faut œuvrer à limiter l'accès aux unités de soins. On privilégie les RCP-COVID virtuelles ou à effectif limité, elles auront pour objectif de valider collégialement le maintien, l'allègement, la modification ou la pause thérapeutique. Les consultations sont effectuées, tant que possible, à distance (par téléphonie ou par téléconsultation). On espacera au maximum les rendez-vous de suivi [6].

Tout examen sans impact sur la prise en charge immédiate est à différer. Les marqueurs tumoraux en consultation de suivi (notamment pour les cancers coliques et pancréatiques), permettent de différer les imageries de surveillance, en prenant en considération l'historique du patient et la chimiothérapie en cours. Ceci sera prudemment évalué chez les patients à haut risque de récurrence [8].

Le réaménagement des locaux permettant d'assurer la protection des patients et du personnel soignant est effectué de telle sorte à respecter les distances de sécurité, d'éviter la mitoyenneté et les contacts répétés.

Chirurgie:

Le recours à une chirurgie diagnostique doit être limité au maximum. On privilégiera les biopsies par voie endoscopique ou radiologique. Pour le bilan d'extension et de résectabilité, les options non chirurgicales sont préférables [7].

Toute chirurgie non urgente est à reporter, habituellement de 4 à 6 semaines. On discutera activement la possibilité d'instaurer un traitement néo-adjuvant qui

soit permettra de différer la chirurgie soit de s'en passer. Dans le cadre de la stratégie « wait and see », ce délai sera réévalué en fonction de l'évolution de l'épidémie et des moyens locaux. Les délais de reprogrammation risquent d'être longs. Durant cette période, toute carence est à corriger sans omettre la gestion de la dénutrition chez ces patients cancéreux [9]. Si le retard de chirurgie est passible d'entraîner une perte de chance de guérison, le geste chirurgical sera maintenu, en évaluant au préalable le risque de transfert en réanimation. Il existe des recommandations particulières émises par la SFCO concernant la protection des opérateurs, le déroulement de la procédure chirurgicale et la gestion péri opératoire de ces patients [7, 9].

En cas de lésion hépatique (< 3cm, CHC ou métastase), les méthodes de destruction percutanée sont à préférer à la chirurgie [7]. Les chirurgies palliatives et de rattrapage sont à différer hors urgences [9].

Chimiothérapie

On privilégie les chimiothérapies à visée curative (adjuvante ou néo adjuvante) en évitant tant que possible les protocoles hebdomadaires. Chez les patients à haut risque de récurrence, la chimiothérapie adjuvante doit être instaurée. La voie intraveineuse est suspendue tant qu'un traitement per os est possible, surtout si les résultats sont équivalents [3]. Si la voie intra veineuse doit absolument être maintenue, on orientera le patient vers des unités d'HAD (hospitalisation à domicile) si disponibles. La prophylaxie de la neutropénie fébrile par GCSF doit être absolument prescrite en cas de chimiothérapie associée à un risque de neutropénie fébrile > 20 % [10].

La décision d'instaurer une chimiothérapie de 3ème ligne doit être bien réfléchie [5,6].

En palliatif, on discute la faisabilité de « therapy holidays », en cas de maladie métastatique peu évolutive. Encore une fois, si le relai per os est possible il sera effectué. L'évaluation de la tolérance et l'adaptation des doses se fera via télé consultation [6].

Radiothérapie

En cas de radiothérapie curative, le traitement est idéalement achevé en fractionnant les séances. Si la radiothérapie est instaurée à visée antalgique, on renforcera au maximum l'analgésie plurimodale afin de suspendre temporairement les séances de radiothérapie.

Adaptations thérapeutiques :

Pour chaque type de cancer digestif, la morbi-mortalité doit être évaluée en parallèle avec le risque oncologique lié au retard de la chirurgie et/ou au temps de doublement de la tumeur [7].

Les éléments à prendre en considération avant toute adaptation thérapeutique sont [8, 12] :

- La nature de la stratégie thérapeutique (curative ou en palliative)
- L'efficacité attendue du traitement instauré
- l'espérance de vie probable (> 5 ans)
- le délai écoulé depuis le diagnostic
- L'âge (>70 ans)
- Les comorbidités à risque d'infection COVID-19 grave (cardiopathies, diabète insulino-dépendant, pathologies chroniques respiratoires, insuffisance rénale chronique dialysée, immunodépression, cirrhose Child-Pugh B ou C, IMC > 40 kg/m²) ;
- Le nombre de passages à l'hôpital, de transports, de contacts avec l'infirmière au domicile, d'exams biologiques induits par le traitement (risques d'exposition au SARS-CoV-2).
- Le contexte local permettant ou non d'accueillir les patients en respectant les mesures barrières en HDJ
- Le nombre de cas atteints de SARS-CoV-2 au sein de l'hôpital/service d'admission.

En RCP, l'impact de la prise en charge peut être évalué grâce à l'ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS), permettant de distinguer trois niveaux de priorité: immédiate, intermédiaire et faible [11]. La priorisation pourrait donc suivre l'ordre décroissant suivant :

- stratégie thérapeutique curative, en privilégiant les patients <60 ans et/ou dont l'espérance de vie est > à 5 ans
- stratégie thérapeutique palliative, patients <60 ans et/ou dont l'espérance de vie est > à 5 ans et en début de prise en charge thérapeutique
- autre situation thérapeutique en privilégiant les cas où l'extension de la maladie, la rapidité d'évolution ou la symptomatologie feraient craindre une aggravation

clinique rapide.

On reprend ci-dessous les propositions du groupe d'étude du thesaurus national français de cancérologie digestive (TNCD) concernant la prise en charge des cancers digestifs au cours de cette pandémie, organe par organe [8]. Les tumeurs neuroendocrines et les tumeurs stromales sont également incluses dans ces recommandations. Ces directives sont consultatives, c'est donc à l'équipe qui assure le suivi de décider de l'option la plus adéquate.

Cancer oeso-gastrique

Localisé		Avancé / non opérable	Métastatique
Œsophage	JOG / estomac	Œsophage	
Radio chimiothérapie préopératoire	Chimiothérapie péri opératoire	Radio-chimiothérapie exclusive	Chimiothérapie
<ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel-carboplatine + radiothérapie à privilégier - En cas de réponse complète : surveillance ou chirurgie décalée 	<ul style="list-style-type: none"> - FLOT si possible + GCSF - A défaut bi-chimiothérapie à base de platine (CapOx en l'absence de dysphagie) Chirurgie <ul style="list-style-type: none"> - Privilégier l'intervention sans abord thoracique - Si non possible après 4 cures, poursuite de la chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie dès que possible 	<ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX* ou paclitaxel carboplatine - +radiothérapie - Report de chirurgie de rattrapage et discuter chimiothérapie d'attente 	<ul style="list-style-type: none"> - Sans dysphagie : en première intention CapOx +/- trastuzumab (si HER2 positif) - Avec dysphagie : FOLFOX - En cas de traitement en cours, discuter une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien en cas de stabilité ou de réponse en privilégiant la capécitabine

Cancer pancréas exocrine

Résécable / borderline		Localement avancé	Métastatique
Non opéré	Opéré		
Report de la chirurgie après épidémie selon <ul style="list-style-type: none"> - la localisation tumorale (spléno pancréatectomie G moins morbide que DPC) - les moyens locaux - l'évolution de l'épidémie Discuter une chimiothérapie d'attente <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX à privilégier versus FOLFIRINOX - Si folfirinox : schéma modifié : pas de bolus 5FU et irinotécan à 150 mg/m2) 	Chimiothérapie post opératoire <ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRINOX en raison de l'ampleur du bénéfice de survie - avec GCSF - et schéma modifié 	Chimiothérapie à discuter selon l'état général <ul style="list-style-type: none"> - gemcitabine ou bi-chimiothérapie à base 5FU ou capecitabine En cas de traitement en cours : <ul style="list-style-type: none"> - discuter une pause thérapeutique - ou un traitement d'entretien en cas de stabilité ou de réponse en privilégiant la capécitabine Différer la chimio-radiothérapie de « clôture » <ul style="list-style-type: none"> - chimiothérapie prolongée ou allégée 	Chimiothérapie selon l'état général <ul style="list-style-type: none"> - monothérapie par gemcitabine - bi ou tri chimiothérapie selon la situation clinique - Si FOLFIRINOX schéma modifié et/ou prophylaxie primaire par GCSF En cas de traitement en cours, <ul style="list-style-type: none"> - discuter un traitement d'entretien en cas de stabilité ou de réponse en privilégiant la capécitabine *

Cancers voies biliaires

Résécable		Non résécable / Métastatique
Non encore opéré	Opéré	
<p>Chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les délais si possible, car pas de chimiothérapie d'attente validée <p>Cholangiocarcinome péri-hilaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de cholestase ictérique, prioriser le drainage des voies biliaires et l'embolisation portale en préparation de l'hépatectomie qui elle peut être différée 	<p>Chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capécitabine 	<p>Chimiothérapie selon la situation Clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcitabine-cisplatine - ou GemOx - Alternative de bi-chimiothérapie = CapOx

Carcinome hépato cellulaire

Accessible à un traitement curateur (BCLC 0/A)	Stade intermédiaire ou avancé (BCLC B/C)	Non opérable Métastatique
<p>Pas de report des traitements curateurs sauf en cas de nodule</p> <ul style="list-style-type: none"> - unique - de petite taille - sans rapport vasculaire menaçant - et/ou peu évolutif <p>Si attente de transplantation repousser un traitement d'attente non urgent (réponse presque complète), mais pas les traitements indispensables</p>	<p>Traitement per os (sorafenib / regorafenib / cabozantinib) à maintenir avec télé-consultation pour gestion des effets secondaires</p> <p>Discuter des traitements locorégionaux au cas par cas</p>	<p>Traitement per os (sorafenib / regorafenib / cabozantinib) *</p> <p>Rediscuter des traitements locorégionaux au cas par cas après l'épidémie</p>

Cancer colique non métastatique

Localisé <T4 Symptomatique ou non	T4 Occlusion	Stade II (T4b) et stade III CT adjuvante
<p>Chirurgie dans les délais habituels si possible selon phase épidémique</p> <p>sans chimiothérapie d'attente</p>	<p>T4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie première : voie orale (CapOx) - chirurgie après l'épidémie <p>Occlusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stomie d'amont puis chirurgie différée de 4 à 6 semaines éventuelle chimiothérapie d'attente par CapOx - ou résection en 1 temps éventuellement protégée selon localisation tumorale 	<p>Privilégier le CapOx au FOLFOX (3 ou 6 mois)</p> <p>Pour les faibles risques (stade III à bas risque et stade II)</p> <ul style="list-style-type: none"> - discuter selon la situation locale, de la suppression de l'oxaliplatine au profit de la capecitabine en monothérapie pendant 6 mois - discuter la réintroduction de l'oxaliplatine après l'épidémie si la chimiothérapie adjuvante n'est pas terminée <p>Patient « fragile » à risque d'infection grave (plus de 70 ans et/ou comorbidité)</p> <ul style="list-style-type: none"> - discuter l'absence de chimiothérapie

Cancer rectal non métastatique

RCT terminée ou en cours	RCT pré opératoire à débiter	T4	Bas rectum avec Réponse majeure à la RCT
<p>Report de la prise en charge chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 semaines - 11 semaines non différent mais plus de morbidité et d'exérèse difficile <p>En cas de délai de 11 semaines, rediscuter selon les possibilités hospitalières car un délai de plus de 12 semaines n'est pas souhaitable (augmente les complications post-opératoires)</p>	<p>Privilégier le schéma court 5x5 Gy sans chimiothérapie et chirurgie à 12 semaines selon l'épidémie et les possibilités hospitalières</p>	<p>Privilégier le schéma CAP50 RT et chirurgie à 11 semaines selon l'épidémie et les possibilités hospitalières</p>	<p>Discuter tumorectomie de clôture ou stratégie Watch and Wait</p>

Cancer colo rectal métastatique

Résécable	Potentiellement résécable	Non résécable
<p>Report de la chirurgie jusqu'à la fin de la période épidémique</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgie peu morbide ou la thermo-ablation peut se discuter dans les délais habituels <p>avec une chimiothérapie d'attente en fonction des caractéristiques néoplasiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - privilégier le schéma par capecitabine ou CapOx 	<p>Chimiothérapie d'attente par</p> <ul style="list-style-type: none"> - monoCT (privilégier capecitabine) - ou biCT (CapOx * ou FOLFIRI **) - +/- thérapies ciblées - éviter les triCT <p>Prudence avec l'association CapOx + anti-EGFr potentiellement plus toxique et d'efficacité incertaine</p>	<p>1^{ère} et 2^{ème} ligne :</p> <p>Chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - monoCT (privilégier capecitabine) - ou biCT (CapOx * ou FOLFIRI **) - +/- thérapies ciblées, - éviter les triCT * - Si traitement d'entretien privilégier la capecitabine seule +/- bevacizumab <p>En cours de traitement :</p> <p>Chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de maladie stable ou lentement progressive = Privilégier les traitements oraux (capecitabine) - Discuter en cas de maladie stable une pause de 2 mois - Si traitement d'entretien privilégier la capecitabine seule +/- bevacizumab <p>En 3^{ème} ligne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regorafenib à privilégier avec un schéma REDOS d'escalade hebdomadaire 80, 120, puis 160 mg/j selon la tolérance individuelle - Discuter une pause en cas de stabilité - Utilisation prudente du Trifluridine Tipiracil en raison du risque de leuconéutropénie

Cancer anal

Localisé	Récidivant ou métastatique
<p>indication de chimio-radiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Privilégier le schéma Capecitabine Mitomycine C plus radiothérapie 	<p>Bi-chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - CapOx ou carboplatine-capécitabine - Moins toxique et plus simple que 5FUcisplatine ou DCF

Conclusion :

Durant cette pandémie, une attention particulière doit être portée aux patients avec histoire actuelle ou ancienne de cancers digestifs. De par leur fragilité, ils sont exposés à développer des formes plus graves. Avec l'orientation des structures de soins et du personnel hospitalier vers la gestion des patients atteints de COVID 19, nous devons veiller à ce que ces patients ne perdent pas leur chance de guérison. L'avenir étant incertain, toute structure doit se préparer à la charge considérable de travail à laquelle nous ferons face à la fin de cette pandémie.

Références :

[1] Cannizzaro R. Covid-19 and cancer patients: Choosing wisely is the key. *Dig Liver Dis* 2020 Apr 8, article in press.

[2] : Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* March 25, 2020 Published online.

[3]: Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet* 2020; 21:335-337.

[4]: Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis* 2019; 51:502-9.

[5]:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/869827/Coronavirus_action_plan_-_a_guide_to_what_you_

[can_expect_across_the_UK.pdf](#)

[6]:<https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>

[7]:Classe JM, Dolivet G, Evrard BS et al. French Society for Surgical Oncology (SFCO) guidelines for the management of surgical oncology in the pandemic context of COVID 19. *Bull Cancer*. 2020 Apr 6 [Epub ahead of print]

[8]: Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, et al. on behalf of the Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). COVID-19 epidemic: proposed alternatives in the management of digestive cancers : A French Inter-group clinical point of view (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR). *Dig Liver Dis* 2020 sous presse.

[9]: Tuech JJ, Gangloff A, Di Fiore F, Michel P, Brigand C, Slim K, Pocard M, Schwarz L. Strategy for the practice of digestive and oncologic surgery in COVID 19 epidemic situation. *J Visc Surg* 2020. Mar 31. pii: S1878-7886(20)30070-9. doi: 10.1016/j.jvisc-surg.2020.03.008. [Epub ahead of print]

[10]: Grellety T, et al. Infection à SARS-CoV-2/COVID 19 et cancers solides : synthèse des recommandations à l'attention des professionnels de santé. *Bull Cancer* (2020),

[11]: Amaral T.ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) group. *ESMO Open*. 2019; 4(5): e000594.

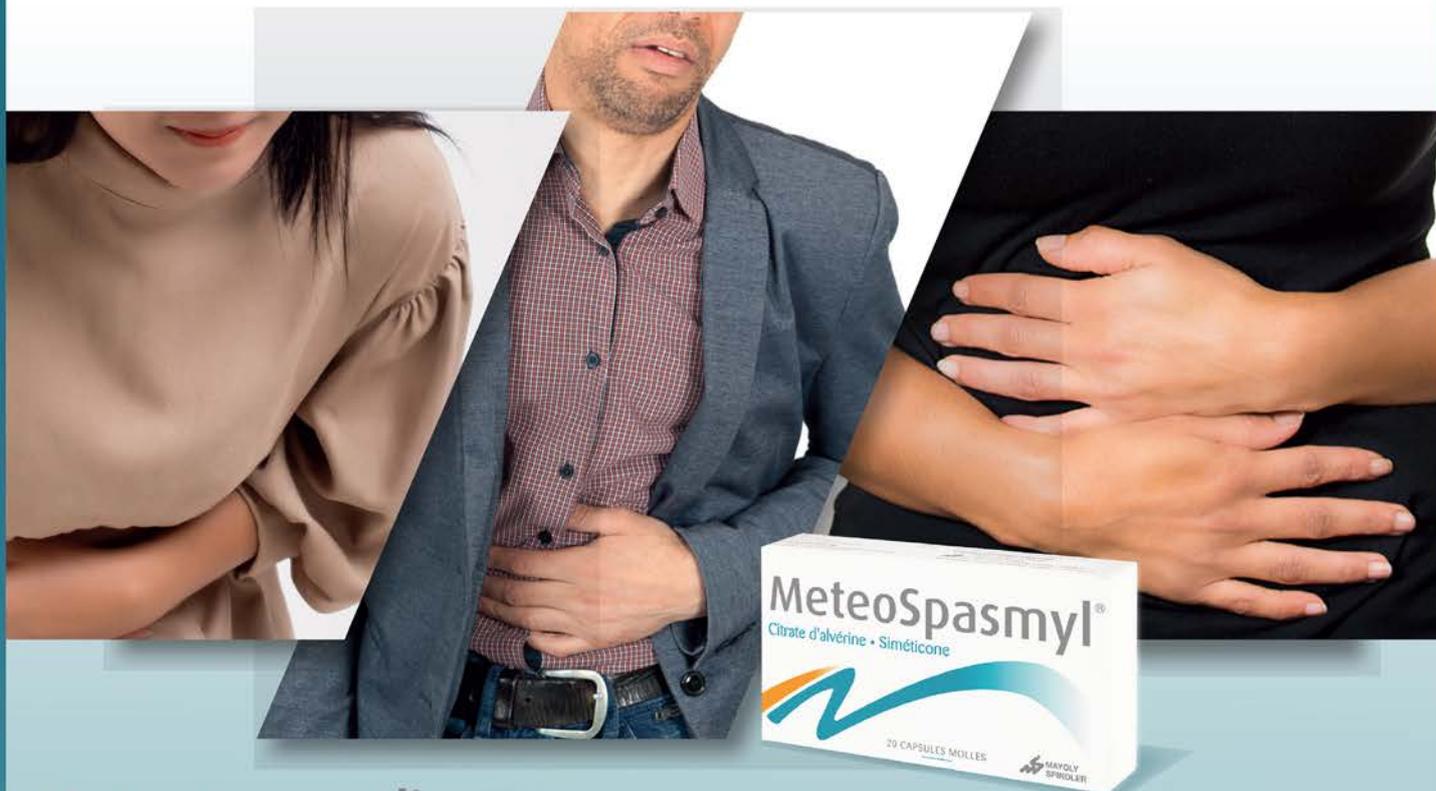
[12]: You B. The Official French Guidelines to Protect Patients With Cancer Against SARS-CoV-2 Infection. *Lancet Oncol* 2020 Mar 25;S1470-2045(20)30204-7.

MAUX DE VENTRE

Ballonnements - Spasmes - Troubles du transit



QUAND LA DOULEUR ATTAQUE



MeteoSpasmyl®

Citrate d'alvérine • Siméticone

NOM DE LA SPECIALITE : METEOSPASYL, capsule molle. **DENOMINATION COMMUNE :** Citrate d'alvérine et Siméticone. **CLASSE PHARMACOLOGIQUE OU THERAPEUTIQUE :** ANTISPASMODIQUE MUSCULOTROPE / ANTIPLATULENT. **FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) ET PRESENTATION(S) :** Capsule molle, boîte de 20, capsule molle de forme oblongue de taille 6, de couleur blanc opaque brillant, renfermant une suspension blanchâtre épaisse. **COMPOSITION :** Principe actif : Citrate d'alvérine 60mg et Siméticone 300 mg. **Excipients :** Gélatine, Glycérol et Dioxyde de titane...qs pour une capsule entière de 613.00 mg. **Liste des excipients à effet notable :** Sans objet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Classe pharmacothérapeutique : ANTISPASMODIQUE MUSCULOTROPE / ANTIPLATULENT Code ATC : A03AX08 - Autre médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux Le citrate d'alvérine est un anti-spasmodique musculotrope. La siméticone est une substance physiologiquement inerte et qui n'a donc pas d'activité pharmacologique. Elle agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition. **EFFETS SECONDAIRES :** Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés à des fréquences correspondant à : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hépatobiliaires** Très rare : Atteinte hépatique cytolytique (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi). **Investigation** Fréquence indéterminée : Augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquence indéterminée : Angioedème, éruption cutanée, urticaire, prurit. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type anaphylactique, choc anaphylactique. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Fréquence indéterminée : Vertige. **Affections du système nerveux** Fréquence indéterminée : Céphalée. **Affections gastro-intestinales** Fréquence indéterminée : Nausée. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. **PHENOMENES TOXIQUES OU D'INTOLERANCE POSSIBLES ET EVENTUELS :** Surdosage Des cas de vertiges ont été rapportés lors de prises à une posologie supérieure à celle recommandée. **POSOLOGIE USUELLE, VOIES ET MODES D'ADMINISTRATION :** Voie orale. **RESERVE A L'ADULTE.** 1 capsule 2 à 3 fois par jour au début des repas ou au moment des douleurs. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** **Fonction hépatique :** Des augmentations des ALAT (Alanine Aminotransférase) et ASAT (Aspartate Aminotransférase) > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par alvérine/siméticone. Ces augmentations peuvent être associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale (Cf. effets indésirables). En cas d'augmentation des aminotransférases hépatiques > 3 fois la LSN et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement par alvérine/siméticone. **Fécondité, grossesse et allaitement :** **Grossesse** Siméticone : Aucun effet n'est attendu au cours de la grossesse avec la prise de siméticone en raison d'une exposition systémique négligeable. Alvérine : Il n'y a pas de données exhaustives de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'alvérine est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser METEOSPASYL pendant la grossesse. **Allaitement** Aucun effet de la siméticone pris au cours de l'allaitement n'est attendu en raison d'une exposition systémique négligeable. Il n'existe aucune donnée sur le passage de l'alvérine dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation de METEOSPASYL, capsule molle est à éviter pendant l'allaitement. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. **DESIGNATION DES TABLEAUX EVENTUELS :** Médicament non soumis à prescription médicale. **CODE/DATE DE REVISION :** ML.03.2017. Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diouri, Casablanca. Maroc. Tél. : +212 (522) 45 32 00. Fax : + 212 (522) 30 48 53.

Covid-19 et Foie : fenêtre sur les recommandations des sociétés savantes

Taymi Afafe, Khannoussi Wafaa
Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI- Oujda
Laboratoire de Recherche des Maladies de l'appareil digestif
Université Mohammed premier- Oujda

La pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) pose un énorme défi aux systèmes de santé des communautés touchées. Les patients plus âgés et ceux ayant des conditions médicales préexistantes ont été identifiés comme des populations à risque d'évolution d'une maladie grave. On ne sait pas encore dans quelle mesure les maladies hépatiques chroniques doivent être considérées comme des facteurs de risque, en raison d'un manque d'études appropriées. Cependant, les patients atteints d'une maladie hépatique avancée et ceux après une transplantation hépatique représentent des cohortes de patients vulnérables avec un risque accru d'infection et / ou une évolution sévère de COVID-19. En outre, la pandémie actuelle nécessite une allocation

inhabituelle des ressources de soins de santé qui peut avoir un impact négatif sur les soins aux patients atteints d'une maladie hépatique chronique qui continuent de nécessiter des soins médicaux. Ainsi, le défi auquel les hépatologues sont confrontés est de promouvoir la télémédecine en milieu ambulatoire, de prioriser les contacts ambulatoires, d'éviter la dissémination nosocomiale du virus aux patients et aux prestataires de soins, et en même temps de maintenir des soins standard pour les patients qui nécessitent des soins médicaux immédiats

Nous ouvrons dans cet onglet une fenêtre sur les recommandations récemment publiées par les sociétés savantes et les comités d'expert jusqu'au là dans ce sens.

Proposition European Association for the Study of the Liver (EASL)



Proposition American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)



Proposition de la société française de l'hépatologie (AFEF)



Proposition European Association for the Study of the Liver (EASL)

En cas de pathologie hépatique chronique compensée [7]:

Situation générale :

- Reporter la consultation médicale dans les centres spécialisés.
- Privilégier fortement la consultation par télémedecine.
- Les tests biologiques peuvent être réalisés au niveau des structures locales, évaluer le bénéfice risque de ces tests au cas par cas.

Situations particulières :

- L'hépatite virale chronique n'augmente pas le risque d'une évolution sévère de COVID 19 .
 - Utiliser la télémedecine pour le suivi des patients sous traitement antiviral, vérifier les résultats des prescriptions par voie électronique (Email).
 - Les patients suivis pour une stéatopathie métabolique (NAFLD) ou pour stéatohépatite non alcoolique (NASH) et présentant des comorbidités (diabète, HTA) ont un risque accru d'une atteinte sévère de COVID-19.
 - Il est déconseillé de réduire le traitement immunosuppresseur chez les patients atteints d'une hépatite auto-immune. La réduction du traitement doit être envisagée dans des situations particulières et en concertation avec un hépatologue.
- Par exemple :* Une lymphopénie induite par des médicaments, une surinfection bactérienne/fongique ou en cas d'atteinte sévère de COVID-19 sévère.
- La vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* et la grippe est recommandée.
 - Le dépistage du CHC et / la présence des varices en cas de cirrhose compensée doivent être retardés.
 - Privilégier Les méthodes non invasives pour prédire la présence des varices.
(taux plaquettes-BAVENO VI)



Proposition European Association for the Study of the Liver (EASL)

En cas de pathologie hépatique décompensée [7]

Situation générale

- La prise en charge doit être envisagée conformément aux recommandations tout en minimisant le contact avec le personnel médical et en utilisant la télémédecine / les visites téléphoniques dans la mesure du possible
- Limiter l'inscription à la liste de la transplantation aux patients dont le pronostic à court terme est mauvais y compris l'insuffisance hépatique aiguë , ACLF , ou un score de MELD élevé.
- les recommandations sur la prophylaxie de la péritonite bactérienne spontanée et de l'encéphalopathie hépatique doivent être suivis de près pour éviter la décompensation et éviter l'admission.
- Inclure des tests pour le SRAS-CoV-2 chez les patients souffrant de décompensation aiguë ou d'ACLF.

Situations particulières :

- Les tests de COVID 19 doivent être effectués avant la transplantation chez les donneurs et les receveurs, mais un résultat négatif ne peut pas exclure une infection.
- Le consentement aux procédures diagnostiques et thérapeutiques lié à la transplantation doit inclure le risque potentiel de COVID-19 nosocomial.

Patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire

- Les soins doivent être maintenus conformément aux directives, y compris la poursuite des traitements systémiques et l'évaluation de la transplantation hépatique, mais envisagez une exposition minimale au personnel médical, en utilisant la télémédecine / des visites par téléphone dans la mesure du possible / nécessaire pour éviter l'admission.
- En cas de COVID-19, une admission précoce est recommandée.



Proposition European Association for the Study of the Liver (EASL)

Les moyens diagnostiques de dépistage [7]

Échographie abdominale :

Patients COVID-19 (-)	Patients COVID-19 (+):
<ul style="list-style-type: none"> - la surveillance du CHC peut être différée en fonction des ressources disponibles (y compris la disponibilité des options thérapeutiques en cas de diagnostic de CHC) au centre et de l'évaluation individuelle des risques. - Les patients présentant un risque accru, tels que les patients présentant des niveaux élevés d'alpha-foetoprotéine, une cirrhose avancée, une hépatite chronique B, une NASH / diabète, etc., peuvent être prioritaires si les ressources sont limitées. 	<p>la surveillance du CHC doit être différée jusqu'à guérison.</p>

Biopsie hépatique :

Patients COVID-19(-)	Patients COVID-19 (+)
<p><u>La biopsie doit être différée chez les patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ NAFLD ou hépatite virale chronique ○ Transaminases légèrement élevées (ALT <3x N) <p><i>Dans le cas d'une forte suspicion d'une hépatite auto immune , le traitement peut être envisagée sans preuve histologique tenant compte du risque d'exposition</i></p> <p><u>La biopsie doit être réalisée chez les patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Transaminases élevées (ALT> 5xN) d'étiologie inconnue ○ Masses hépatiques suspectes de malignité 	<p>Risque de dissémination virale → la biopsie hépatique doit être différée jusqu'à guérison.</p>



Proposition American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

En cas de perturbation du bilan hépatique [6]

- Les perturbations hépatiques dans les formes de COVID-19 légères sont généralement transitoires et ne nécessitent pas de traitement spécifique
- Savoir que les agents thérapeutiques utilisés contre le COVID-19 symptomatique peuvent être hépatotoxiques. Il s'agit notamment des statines, du remdesivir et du tocilizumab
- Il n'existe aucune donnée indiquant si l'infection par le COVID 19 aggrave la cholestase en cas de pathologie hépatique cholestatique sous-jacente comme la CBP ou la CSP ou lors d'une cirrhose.
- Des sérologies virales de l'hépatite B et C sont nécessaires chez les patients atteints de COVID 19 associés à des perturbations des bilans hépatiques
- Eviter L'échographie abdominale ou toute autre imagerie (IRM) pour limiter le transport inutile des patients atteints de COVID-19, sauf si suspicion d'angiocholite, de cholangite ou de thrombose
- La perturbation du bilan hépatique ne contre indique pas l'utilisation des traitements contre COVID-19 (Ex, chloroquine, hydroxychloroquine, remdesivir, tocilizumab, statines).
- Une surveillance du bilan hépatique régulière doit être effectuée chez tous les patients atteints de COVID-19, en particulier ceux traités par le remdesivir ou le tocilizumab, quelles que soient les valeurs initiales

En cas de cirrhose [6]

- Considérer fortement les visites téléphoniques ou la télémédecine pour remplacer les consultations.
- Limiter le nombre de consultations à des situations d'urgence : ictère, ALAT ou ASAT élevé > 500 U / L, décompensation récente.
- Limiter la demande des bilans biologiques sauf si nécessaire
- Fournir des ordonnances de longue durée 90 jours au lieu de 30 jours
- Vérifier la température de chaque patient dès son arrivée, appel téléphonique 24h avant son admission à la recherche de symptômes évoquant COVID 19
- Conseiller aux patients de ne pas voyager durant la pandémie de COVID-19.
- Éducation du patient et de son entourage.

Proposition de la société française de l'hépatologie (AFEF)

Mesures générales :

- Limiter l'usage du paracétamol à visée antipyrétique et/ ou antalgique à 2 g/ jour .
- Contre-indication formelle aux AINS
- Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse entre les traitements habituels de l'hépatopathie et ceux utilisés dans le cadre de la prise en charge du COVID19 .
- Les endoscopies diagnostiques ou thérapeutiques chez les patients avec COVID 19 doivent être limitées aux urgences .
- La prise en charge nutritionnelle doit être optimisée : prescription d'au moins 3 compléments nutritionnels oraux par jour chez tout patient Covid-19+ qui ne peut s'alimenter hors réanimation et limitation de soins.

Ajustement des traitements étiologiques de l'hépatopathie :

Etiologie	CAT thérapeutique
VHB	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre traitement par analogues en cours - Initier le TTT dans les situations d'urgence (cirrhose, réactivations) ou de risque élevé de transmission
VHC	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre le traitement, différer le début de TTT à la fin du confinement chez les patients en attente
VHD	<p style="text-align: center;"><u>COVID 19(-)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre le TTT, différer le début de TTT à la fin du confinement chez les patients en attente <p style="text-align: center;"><u>COVID 19(+)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Discuter au cas par cas en fonction de la sévérité du COVID 19 et de son retentissement sur l'hépatopathie
NASH	Conseils de confinement stricts chez les patients avec élément(s) de syndrome métabolique car risque de forme sévère
HAI , CSP , Wilson	<p style="text-align: center;"><u>COVID 19(-)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre les traitements de fond - HAI : ne pas interrompre, ni modifier le traitement immunosuppresseur <p style="text-align: center;"><u>COVID19 (+)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Discuter au cas par cas en fonction de la sévérité du COVID 19 et de la balance bénéfice/risque individuelle - CTC : une diminution de dose peut être discutée si nécessaire , maintenir une dose d'au moins 10 mg/j - Immunosuppresseur : Diminuer si nécessaire (lymphopénie, surinfection bactérienne ou fongique ou d'aggravation pulmonaire liée au COVID 19).
TH	<p><u>COVID 19(-)</u> Poursuivre le traitement immunosuppresseur sans modification</p> <p><u>COVID 19(+)</u> : voir annexe 2</p>

Proposition de la société française de l'hépatologie (AFEF)

Patients SANS signe évocateur de COVID-19

Sans fibrose hépatique avancée ni complication hépatique

- Arrêt de travail si Co morbidités et s'il n'y a pas de possibilité de télétravail .
- Réorientation des consultations non urgentes → Téléconsultation.

Fibrose hépatique avancée et/ou complication hépatique

- Arrêt de travail pour une durée initiale de 21 jours renouvelable s'il n'y a pas de possibilité de télétravail .
- Privilégier la téléconsultation sauf s'il s'agit :
 - Consultation d'annonce avant traitement d'un cancer primitif du foie
 - Ictère, cytolyse > 10 N
 - Décompensation récente
- Déprogrammation des séjours non urgents , de dépistage semestrielle de CHC , des imageries périodiques de CHC et des biopsies hépatiques non urgentes .
- Maintien des séjours programmés dans des unités Non COVID si :
 - Traitements des cancers primitifs du foie à visée curative
 - Ponctions évacuatrices d'ascite,
 - Séances de ligature de varices œsophagiennes et de sclérose de varices gastriques en prévention secondaire
 - Biopsies hépatiques urgentes.
- En cas d'hospitalisation:
 - S'assurer de l'absence de signes de COVID19 , prendre la température à l'arrivée*
 - TDM thoracique de dépistage de COVID 19*
 - Mesures strictes pour éviter la contamination*
- Prolongation des ordonnances auprès des pharmaciens après avis médical .
- Poursuivre les traitements de prophylaxie primaire ou secondaire .
- Recommander la vaccination contre le pneumocoque .

Proposition de la société française de l'hépatologie (AFEF)

Patients AVEC signe évocateur de COVID-19

Sans fibrose hépatique avancée ni complication hépatique

- La prise en charge est idem que la population générale.
- Prise en charge à domicile avec confinement si pas de signes de gravité.

Patients avec hépatopathie avancée ou hépatite aiguë ne nécessitant pas d'hospitalisation

- Auto-surveillance simple des symptômes, sans programmation ultérieure de consultation
- Suivi médical (téléconsultation à privilégier) entre J6 et J10.
- Suivi renforcé à domicile par IDE pour sujets à risque ne pouvant assumer une auto-surveillance.

Patients avec hépatopathie chronique avancée ou hépatite aiguë sévère nécessitant une hospitalisation pour une complication hépatique

- Prise en charge dans un secteur/service identifié COVID-19+, si possible dans l'établissement où le patient est connu et habituellement suivi.
- Appel à l'équipe d'hépatologie qui s'occupe du patient.

Références :

- [1] Huang Cet al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020,395(10223):497-506.
- [2] Zhang B, Zhou X, Qiu Y et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19[J]. medRxiv 2020.02.26.20028191
- [3] Huang Y, Zhou H, Yang R et al. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China[J]. medRxiv 2020.02.27.20029009
- [4] Zhang, C et al. Lancet GastroenterolHepatol2020. Xu, L et al. LiverInt 2020
- [5] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological

- and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet,2020,395(10223):507-513
- [6] clinical insights for hepatology and liver transplant providers during the covid-19 pandemic .AASLD March 23, 2020
- [7] Boettler T et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, JHEP Reports (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
- [8] Propositions de prise en charge des patients atteints de maladies du foie à l'occasion de la pandémie de Coronavirus 2019 AFEF – Société Française d'Hépatologie ,6 avril 2020

Annexe 1: Anomalies hépatique chez les patients atteints de COVID 19 [4]

	Patients with SARS-CoV-2 infection	Patients with pre-existing liver conditions	Patients with abnormal liver function	Notes
Guan et al ¹	1099	23 (2.3%)	AST abnormal (22.2%), ALT abnormal (21.3%)	Elevated levels of AST were observed in 112 (18.2%) of 615 patients with non-severe disease and 56 (39.4%) of 142 patients with severe disease. Elevated levels of ALT were observed in 120 (19.8%) of patients with non-severe disease and 38 (28.1%) of 135 patients with severe disease.
Huang et al ²	41	1 (2.0%)	15 (31.0%)	Patients with severe disease had increased incidence of abnormal liver function. Elevation of AST level was observed in eight (62%) of 13 patients in the ICU compared with seven (25%) 25 patients who did not require care in the ICU.
Chen et al ³	99	NA	43 (43.0%)	One patient with severe liver function damage.
Wang et al ⁴	138	4 (2.9%)	NA	--
Shi et al ⁵	81	7 (8.6%)	43 (53.1%)	Patients who had a diagnosis of COVID-19 confirmed by CT scan while in the subclinical phase had significantly lower incidence of AST abnormality than did patients diagnosed after the onset of symptoms.
Xu et al ⁶	62	7 (11.0%)	10 (16.1%)	--
Yang et al ^{7a}	52	NA	15 (29.0%)	No difference for the incidences of abnormal liver function between survivors (30%) and non-survivors (28%).
Our data (unpublished)	56	2 (3.6%)	16 (28.6%)	One fatal case, with evaluated liver injury. ¹¹

AST= aspartate aminotransferase. ALT= alanine aminotransferase. ICU=intensive care unit.

Table: Comorbidity with liver disease and liver dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection

Annexe 2: Ajustement thérapeutique chez les patients transplantés hépatiques [8]

Infection COVID-19 symptomatique ambulatoire ou hospitalisé sans signe de gravité
Patient < 1 an de la transplantation
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêt corticothérapie sauf contexte de haut risque immunologique de rejet ou de récurrence de la maladie auto-immune où la dose de corticoïde sera diminuée et maintenue à 5 mg/jour. ▪ Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) ou de de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison virale à la dose préalable à l'arrêt. ▪ Maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 8 ng/mL ou de la ciclosporine en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 100-150 ng/mL ou des concentrations sanguines à 2 heures de la prise (C2) de 400-600 ng/mL. ▪ Pour les patients sous inhibiteurs de mTOR : Pour les patients sous bithérapie tacrolimus + inhibiteurs de mTOR : arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt, maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 8 ng/mL. Pour les patients sous bithérapie acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) + inhibiteur de mTOR, diminution de moitié de l'acide mycophénolique et maintien de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) avec des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 6 ng/ml et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt.
Patient > 1 an de la transplantation
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient sous corticoïdes en raison d'un haut risque immunologique ou d'un risque de récurrence de maladie auto-immune : maintenir le corticoïde à la même dose. Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) ou de de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt. Pour les patients sous inhibiteur de la calcineurine, maintien du tacrolimus et la ciclosporine à la même posologie. ▪ Pour les patients sous inhibiteurs de mTOR : Pour les patients sous bithérapie tacrolimus + inhibiteur de mTOR : arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt, maintien tacrolimus et la ciclosporine à la même posologie. Pour les patients sous bithérapie acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) + inhibiteur de mTOR : arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt et maintenir l'inhibiteur de mTOR à la même posologie. Pour les patients sous monothérapie par acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) ou inhibiteur des mTOR : maintenir le même traitement à la même posologie.
Dans toutes les situations
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revenir au traitement préalable à l'épisode infectieux à partir de J14 du début des symptômes. Auto surveillance quotidienne (température, dyspnée, douleur thoracique). Appel téléphonique régulier par le médecin responsable du patient (ex : J3, puis J7 -important car période à risque d'aggravation-). Confinement à domicile jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes. Sortie avec masque jusqu'à J14

Procédure de prélèvement nasopharyngé pour le diagnostic de COVID 19

Dr Lairani F., Dr Nacir O., Pr Ait Errami A., Pr Krati K.
Service d'Hépatogastro-entérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

Le Covid-19, causé par le SARS-CoV-2 est devenu désormais une pandémie mondiale. La réplication virale est présumée se faire en premier lieu dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures (cavité nasale et pharynx), de ce fait, les seuls tests recommandés à ce jour pour poser le diagnostic sont les tests moléculaires par RT-PCR (Real time polymerase chain reaction) à partir d'un prélèvement nasopharyngé.

Afin d'augmenter la sensibilité de ce test, il est important que le prélèvement nasopharyngé soit réalisé de façon correcte notamment par des personnels formés et équipés. Ainsi, nous proposons de décrire dans cette fiche technique les étapes nécessaires au bon déroulement de prélèvements nasopharyngés pour la détection de Covid-19, en matière de diagnostic ainsi que pour le contrôle de la guérison.

Il n'y a pas de contre-indication spécifique pour le prélèvement nasopharyngé. Cependant, les opérateurs doivent être prudents si le patient a récemment subi un traumatisme nasal ou une intervention chirurgicale, s'il souffre d'un septum nasal fortement dévié ou s'il a des antécédents d'obstruction nasale chronique ou de coagulopathie sévère.

PREPARATION ET MATERIEL :

Les écouvillons nasopharyngés sont spécifiquement fabriqués pour avoir de longues manches flexibles en plastique ou en métal et des pointes en polyester. Il n'est pas recommandé d'utiliser d'écouvillons d'alginate de calcium ou d'écouvillons avec des manches en bois, car ils peuvent contenir des substances qui inactivent certains virus et inhibent les tests de PCR.

Figure 1 : Kit de prélèvement nasopharyngé



Il est important de s'assurer que tous les tubes d'échantillons ont été étiquetés et que les formulaires de demande appropriés ont été remplis avant de commencer la procédure.

En plus des écouvillons nasopharyngés, un équipement de protection individuelle (EPI) est indispensable pour la réalisation de la procédure, y compris une casaque à manches longues, des gants, un masque facial, des lunettes de protection ou une visière.

Figure 2 : Equipement de protection individuelle nécessaire pour la réalisation du prélèvement nasopharyngé



Tout d'abord, veillez à mettre correctement votre EPI en commençant par la casaque. Lavez-vous les mains avec du savon ou utilisez une solution à base d'alcool et mettez une paire de gants. Ensuite, mettez un masque de protection FFP2 ou FFP3. Enfin, mettez une visière ou des lunettes pour la protection du visage et des yeux.

Figure 3 : Etapes relatives au port de l'EPI



Procédure :

Les masques chirurgicaux sont recommandés pour tous les patients suspectés d'être atteints du Covid-19.

Figure 4 : Port du patient d'un masque chirurgical avant la procédure



Demandez au patient d'enlever son masque et de se moucher dans un mouchoir pour éliminer les sécrétions des voies nasales.

Figure 5 : Demander au patient de se moucher avant le geste



Expliquez la procédure au malade avant de procéder et avertissez-le que cet examen peut être désagréable pendant un court instant.

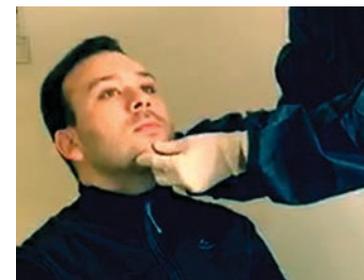
Retirez l'écouvillon de l'emballage.

Figure 6 : Retirez l'écouvillon de l'emballage



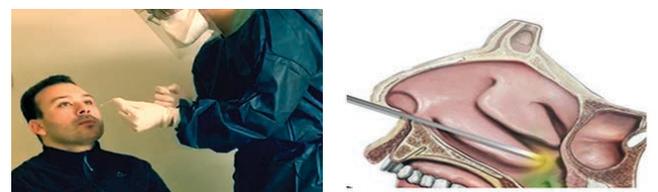
Inclinez légèrement la tête du patient vers l'arrière, de sorte que les voies nasales deviennent plus accessibles.

Figure 7 : Inclinement de la tête du malade vers l'arrière



Demandez au patient de fermer les yeux pour atténuer le léger inconfort de la procédure. Enfoncez doucement l'écouvillon profondément dans la narine parallèlement au palais jusqu'au nasopharynx, jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir et détachez autant de cellules que possible en grattant la face interne de la narine. Figure 8. Si vous détectez une résistance au passage de l'écouvillon, reculez et essayez de le réinsérer sous un angle différent ou essayer l'autre narine.

Figure 8 : Introduire l'écouvillon par la narine jusqu'au nasopharynx [1]



L'écouvillon doit atteindre une profondeur égale à la distance entre la narine et le pavillon de l'oreille.

Figure 9 : l'enfoncement de l'écouvillon à une profondeur égale à la distance entre la narine et le pavillon de l'oreille [2]



Frottez et enroulez doucement l'écouvillon. Laissez l'écouvillon en place pendant plusieurs secondes pour absorber les sécrétions. Retirez lentement l'écouvillon tout en le faisant tourner afin de recueillir les cellules épithéliales du nasopharynx. Demandez au patient de remettre son masque.

Manipulation de l'échantillon :

Ouvrez le tube de prélèvement stérile, insérez l'écouvillon immédiatement dans le tube. Casser l'écouvillon de manière aseptique au niveau de la marque rouge et jeter ce qui reste de l'écouvillon. Fermez le tube de prélèvement étiqueté hermétiquement et placez-le dans un sac en plastique.

Figure 10 : Mettre l'écouvillon dans un tube et le placer dans un sac en plastique



Conservation et acheminement :

Conserver les échantillons à 2-8 °C jusqu'à 72 heures après le prélèvement. Si un retard d'expédition est prévu, conserver les échantillons à -70 °C ou moins.

Retrait de l'EPI :

Une fois la procédure terminée, jetez tous les EPI et tout autre matériel contaminé dans le sac de biosécurité. Tout d'abord, retirez vos gants puis nettoyez vos mains avec du savon ou avec une solution à base d'alcool. Mettez une nouvelle paire de gants, puis retirez votre casaque et jetez-la. Ensuite retirez la protection des yeux (la visière ou les lunettes). Retirez ensuite votre masque. Enfin, retirez la deuxième paire de gants et lavez-vous les mains soigneusement.

Interprétation du résultat [3] :

Il est important de noter que le rendement diagnostique de cette technique est fortement lié à la charge virale, à la durée des symptômes, à la sévérité de la maladie, et surtout à la qualité du prélèvement réalisé, d'où l'intérêt de l'interpréter avec prudence. En effet, la sensibilité de ce test est estimée entre 56 et 83 % et la valeur prédictive négative est située entre 69 à 98% en fonction de la prévalence de la maladie dans la population testée.

Références :

1. T. Delieutraz, C. Ginet, F. Hof, / Validé par M. Schibler, M.-J.Roulin, 2020. Technique de prélèvement par frottis naso-pharyngé https://www.urgences-ge.ch/sites/rug/files/fnp_-_technique_de_soin_v._2.1.pdf
2. Marty, F.M., Chen, K. and Verrill, K.A., 2020. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. The New England journal of medicine.
3. Ioannis Kokkinakis, Kevin Selby, Bernard Favrat,

Blaise Genton, Jacques Cornuz. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19. Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. Rev Med Suisse 2020; volume 16. 699-701

4. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. March 2, 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/han>

[dle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf). opens in new tab).

5. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). April 14, 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. opens in new tab).



Société Marocaine d'Endoscopie Digestive

Conseils de bonnes pratiques cliniques émis par la SMED sur la pratique de l'endoscopie digestive dans le cadre de la Pandémie de COVID-19

Version du 30 Mars 2020

1. SITUATION ACTUELLE ET JUSTIFICATIF :

L'épidémie de liée au virus SRAS-COV-2 propagée à partir de la province du Hubei, en Chine et devenue une pandémie mondiale, touche actuellement notre pays et une augmentation exponentielle du nombre de cas de COVID-19 et de décès est probable, l'OMS ainsi que l'état Marocain ont mis en place un certain nombre de mesures de prévention qu'il faudrait appliquer pour réduire l'expansion de la pandémie.

Par ailleurs, la pratique de l'endoscopie digestive représente une pratique à risque de contamination par le virus et les professionnels de la santé des unités d'endoscopie courent un risque accru lié essentiellement au risque par inhalation de gouttelettes en suspension dans l'air, contact conjonctival et projections des sécrétions aéro-digestives mais aussi des matières fécales au vu des données publiées récemment ayant montré la présence de virus vivant dans les selles de patients.

L'autre risque qui existe aussi est celui du personnel de santé infecté qui peut transmettre l'infection à leur entourage mais aussi aux patients au vu des dernières données de cas d'épidémie en milieu hospitalier.

La société Marocaine d'Endoscopie Digestive, la SMED en tant que société savante et vu son engagement à servir le personnel soignant et les patients a décidé de mettre à disposition de tout le personnel médical et paramédical travaillant en endoscopie digestive un certain nombre de conseils de bonne pratique en s'inspirant des recommandations émises par l'OMS, l'ESGE, la SFED, l'ASGE et le ministère Marocain de la Santé mais aussi à la lumière des

publications émanant des pays ayant fait face à cette pandémie en particulier la Chine et l'Italie .

Ces mesures se sont révélées efficaces pour la sécurité des professionnels de la santé et des patients à la base d'une stratégie évaluant à la fois le risque que porte le patient d'avoir le virus, le risque de contamination lié à la procédure et au personnel soignant mais tout en tenant compte l'importance de la rationalisation des ressources disponibles et le risque de pénurie à la vue de l'expansion de l'épidémie dans le territoire marocain.

Nous nous baserons pour la définition de cas suspects ou confirmés sur la circulaire du ministère de la santé datée du 24/03/2020 (Annexe 1).

2. PRINCIPES DE BASE DANS LA PROTECTION CONTRE L'INFECTION COVID-19 :

1. Mesures générales de protection individuelle :

- Lavage régulier des mains ou friction au gel hydro-alcoolique (GHA) avant et après chaque contact avec un patient ou geste endoscopique.
- Port d'un masque chirurgical ou FFP2 selon l'évaluation du risque
- Sur-blouse à usage unique à manches longues
- Gants à usage unique
- Port de lunettes de protection pendant le geste endoscopique
- Charlotte et sur chaussures

2. Mesures générales de protection de son environnement (patient et personnel) :

2.1- Procédures endoscopiques :

- Les unités d'endoscopie digestive publiques et privés devraient différer momentanément

ment toute procédure endoscopique non urgente

-Les procédures endoscopiques urgentes à la lumière des recommandations internationales sont listées dans l'annexe 2.

2.2- Personnel soignant :

-Tout le personnel médical et paramédical de l'unité d'endoscopie doit être correctement formé et informé sur la Stratégie pour COVID-19. Cela devrait inclure les sources potentielles de contamination, les mesures d'hygiène, les facteurs de risque COVID-19, l'utilisation correcte des masques et les interventions pour les patients infectés.

-Un triage doit être appliqué aux professionnels de la santé :

-Le personnel doit s'évaluer aux facteurs de risque et symptômes potentiels.

-Ceux à haut risque de COVID-19 doivent être isolés et ne doivent en aucun cas avoir contact avec le reste du personnel ou les patients.

-Le personnel soignant ayant des facteurs de risque d'aggravation de l'infection et qui sont vulnérables selon la HAS pourraient être dispensés ou reclassés dans l'exercice de leur fonction selon les possibilités des structures sanitaires (femmes enceintes, maladies respiratoires chroniques, insuffisances respiratoires chroniques, insuffisances cardiaques, HTA et diabète type 1 et 2 mal équilibré, insuffisance coronarienne, insuffisance rénale chronique dialysée les immunodéprimés, cancers évolutifs ou en cours de traitement)

-Eviter l'usage des téléphones portables pendant le travail sauf exceptions et les désinfecter régulièrement

-Maitriser le circuit d'élimination des déchets sales.

-Faire usage de désinfectants ayant une activité virucide (normes recommandées EN 14885). Le retraitement des endoscopes flexibles et les accessoires endoscopiques doit être réalisé conformément aux directives. La Réutilisation de tout dispositif endoscopique jetable est formellement contre indiquée.

-Nettoyage et désinfection des salles de procédures d'endoscopie avec agents virucides.

-Désinfection régulière des housses pour claviers et souris d'ordinateurs

-Mettre à disposition les distributeurs de produits hydro-alcooliques

-Protection des patients

-Port du masque chirurgical pour tout patient symptomatique et friction des mains avec des solutions hydro-alcooliques

-Port du masque chirurgical pour tout patient fragile ou immunodéprimé.

-Le patient doit quitter la structure d'endoscopie dès la fin de l'examen.

-Le personnel chargé de l'accueil et du transfert en salle d'endoscopie doit être muni d'un

masque chirurgical changé toutes les 4 heures

-Eviter l'encombrement des salles d'attente

3.ÉVALUATION AVANT LA PROCEDURE ENDOSCOPIQUE :

1-Évaluer le degré d'urgence de la procédure endoscopique et la possibilité du report par le médecin (Annexe 3)

2-Évaluer le risque de tout patient devant bénéficier d'un geste endoscopique d'urgence ou planifié et le stratifier à la base des symptômes et contacts : cette évaluation doit se faire 48H avant le geste par téléphone et le jour de l'endoscopie par les médecins de l'unité d'endoscopie en notant le nom du médecin ayant rempli l'évaluation et sa date au niveau du dossier électronique ou papier du patient (Annexe 4). L'évaluation doit comprendre les critères de définitions des cas suspects ou confirmés :

-Antécédents de fièvre, de symptômes respiratoires, y compris toux et / ou essoufflement, ou diarrhée ou vomissements

-Membres de la famille ou contacts étroits avec les symptômes ci-dessus

-Tout contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19 et tout voyage récent dans une zone à haut risque selon OMS mises à jour régulièrement :

3-Lors de l'entretien le jour de l'endoscopie, une distance d'au moins 1 mètre est recommandée et l'utilisation de masques chirurgicaux est également conseillée.

4-L'accès à l'unité d'endoscopie est interdit à toute personne étrangère y compris les accompagnants des patients sauf cas exceptionnels.

5-Pour les patients considérés à haut risque de COVID-19 : Séparer la pré et la post- endoscopie. Pour les patients diagnostiqués COVID 19 positifs, il faut prévenir systématiquement la salle d'endoscopie de l'arrivée du patient et le service concerné pour dégager les couloirs avec un bio nettoyage entre deux patients.

6-Dans la mesure du possible, tous les patients entrant dans l'unité d'endoscopie digestive doivent porter des équipements de protection (masque chirurgical et gants)

7-Lavage des mains avec du savon et de l'eau (au moins 20 secondes) ou utilisation d'alcool pour se frotter les mains, avant et après toutes les interactions avec les patients, après un contact avec des sources potentiellement infectieuses, et avant et après le port de la blouse.

a) GESTION DES RISQUES PENDANT LE GESTE ENDOSCOPIQUE :

1-Seul le personnel endoscopique essentiel doit être présent en salle d'endoscopie digestive, ceci amène à rationaliser les ressources humaines pour ne garder que le strict minimum du personnel nécessaire en aménageant le temps selon les ressources propres à chaque structure

2-Selon l'état de risque du patient, l'équipement de protection individuel doit comprendre des gants, un filet à cheveux, des lunettes de protection (lunettes ou écran facial), des blouses imperméables et un équipement de protection respiratoire (Annexe 5 et Annexe 6) et le retrait de ces équipements doit être effectué selon les recommandations (Annexe 7).

3-Appliquer les mesures de protection individuelle pour toutes les procédures selon le niveau de risque.

4-Dans la mesure du possible, chez les patients considérés à haut risque ou connus pour être positifs pour le virus du SRAS-CoV-2, l'endoscopie digestive ne doit être pratiquée que si urgence avec une protection maximale et des mesures péri procédurales renforcées voir Annexe 5 et Annexe 6.

5-Pour les patients dans les unités de soins intensifs (USI), l'endoscopie gastro-intestinale doit être effectuée au chevet du patient.

6-Pour les gestes endoscopiques nécessitant une intubation endo-trachéale : l'intubation et l'extubation doivent être réalisées dans une chambre à pression négative, et le staff médical et paramédical doivent quitter la chambre au moment de ces deux gestes. Il faut par ailleurs veiller au respect des recommandations des sociétés d'anesthésie réanimation nationales et internationales pour un patient COVID-19.

b) GESTION DES RISQUES POST-INTERVENTION :

1-Envisagez de contacter les patients à 7 jours et 14 jours pour être informé de tout nouveau diagnostic ou développement des symptômes de COVID-19 dans la mesure du possible.

2-Les Déchets contaminés de patients à haut risque ou suspects ou COVID-19 confirmés doivent être éliminés conformément aux réglementations locales spécifiques des déchets à haut risque

Nos professionnels de santé peuvent trouver en Annexe 8 un organigramme récapitulatif des procédures de protection et gestion des risques liés au CoVid19 en endoscopie digestive.

Annexe1 :

Définition des cas suspects ou confirmés

Définition de cas d'infection au SARS-Cov-2 (COVID-19) Mise à jour du 24 Mars 2020, ministère Marocain de la Santé.

Cas possible :

Un cas possible de COVID-19 est évoqué dans l'une des situations suivantes :

1. Personne, vivante ou décédée, présentant ou ayant présenté une infection respiratoire aiguë (IRA) :

ET

-Ayant été en contact avec un cas confirmé d'infection par le SARS-Cov-19, deux jours avant et pendant que ce dernier était symptomatique ;

OU

-Ayant voyagé ou séjourné dans une zone à risque, dans les 14 jours précédant

l'apparition des symptômes ;

OU

-Ayant été en contact avec une personne ayant séjourné dans une zone à risque, dans les 14 jours suivant le retour de celle-ci ;

2. Personne avec ou sans notion de voyage ou de séjour dans une zone à risque, présentant une infection respiratoire aiguë sévère, en l'absence d'une étiologie évidente ;

3. Groupe de personnes présentant une IRA (après validation auprès du CNOUSP)

Cas confirmé :

Toute personne avec un prélèvement confirmant l'infection au SARS-CoV-2 par TR-PCR, au niveau d'un laboratoire agréé par le Ministère de la Santé.

Cas exclu :

Toute personne avec un prélèvement négatif au SARS-CoV-2.

Cas guéri :

Tout cas probable ou confirmé est déclaré guéri après :

-Amélioration du tableau clinique ;

-Et apyrexie pendant 3 jours consécutifs ;

-Et deux (2) prélèvements réalisés à 24 heures d'intervalle et testés négatifs par RT-PCR.

Annexe2 :

Procédures endoscopiques urgentes

A titre indicatif, nous vous proposons de maintenir les indications suivantes :

A/ Les gestes urgents : Au niveau du tube digestif :

- Hémorragies digestives hautes ;
- Hémorragies digestives basses abondantes ;
- Ingestion de caustique
- Impaction de corps étrangers
- Volvulus du sigmoïde ;
- Obstacle sur le tube digestif nécessitant la mise en place d'une prothèse ou d'une gastrostomie percutanée endoscopique.

Au niveau bilio-pancréatique :

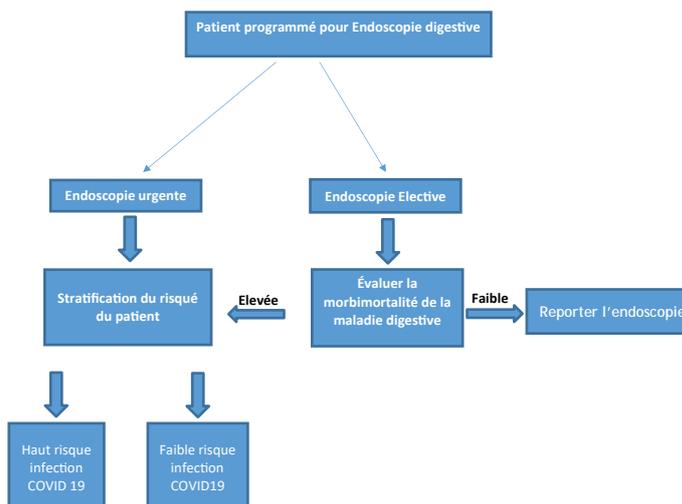
- Angiocholites ;
- Pancréatite aiguë ;
- Obstacle sur les voies biliaires ;

B/ Les gestes à perte de chance potentielle :

- Diagnostic et bilan d'extension de cancer (endoscopie, écho-endoscopie) ;
- Test FIT positif ;
- Anémie par carence martiale.
- Cette liste n'est pas limitative mais toute endoscopie qui peut être repoussée de quelques semaines doit l'être dans l'intérêt du patient.

Annexe3 :

Évaluer de la pertinence du geste endoscopique et des possibilités de report



Annexe4 :

Évaluation pré procédurale du risque du patient

Classification du risque	Paramètres d'évaluation
Risque faible	<p>Pas de symptômes : toux, fièvre (prise de T° systématique), difficultés respiratoires, diarrhée.</p> <p>Pas de contact avec un cas SARS-COV-2 positif</p> <p>Pas de séjour en zone à haut risque de transmission dans les 14 jours précédents</p>
Risque élevé	<p>Présence de symptômes mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de contact avec un cas SARS-COV-2 positif • Pas de séjour en zone à haut risque de transmission dans les 14 jours précédents <p>Pas de symptômes mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contact avec un cas SARS-COV-2 positif • Séjour en zone à haut risque de transmission dans les 14 jours précédents <p>Au moins un symptôme + une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contact avec un cas SARS-COV-2 positif • Séjour en zone à haut risque de transmission dans les 14 jours précédents

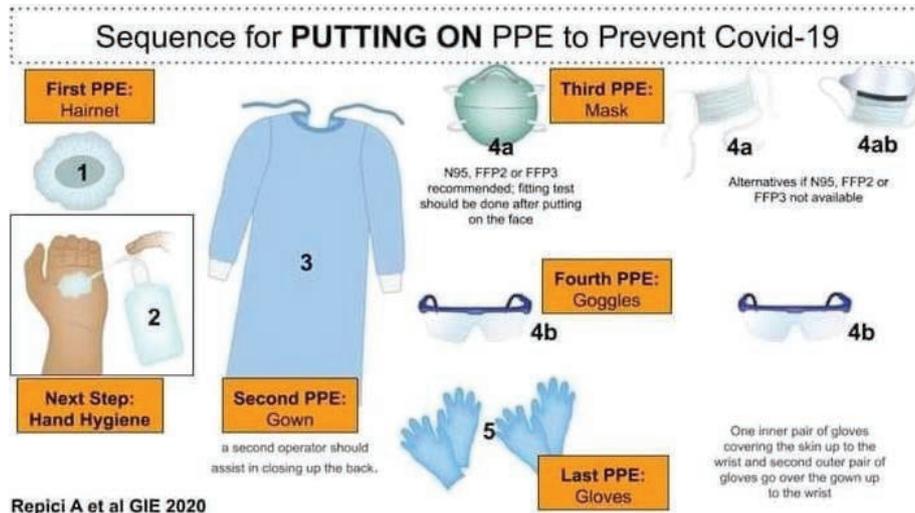
Annexe5 :

Préparation du personnel selon le risque

Classification du risque	Équipements de protection du personnel
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Masque chirurgical ✓ Calot ✓ Lunette ✓ Casaque jetable ✓ Gants
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Masque FFP2/ FFP3 ✓ Calot ✓ Lunette ou masque couvrant tout le visage ✓ Casaque imperméable ✓ Deux paires de gants dont un au-dessus de la casaque

Annexe6 :

Séquence d'habillement du personnel



Repici A et al GIE 2020

Annexe7 :

Retrait du matériel de protection

Étapes pour retirer l'équipement de protection individuelle (EPI) comprenant une blouse

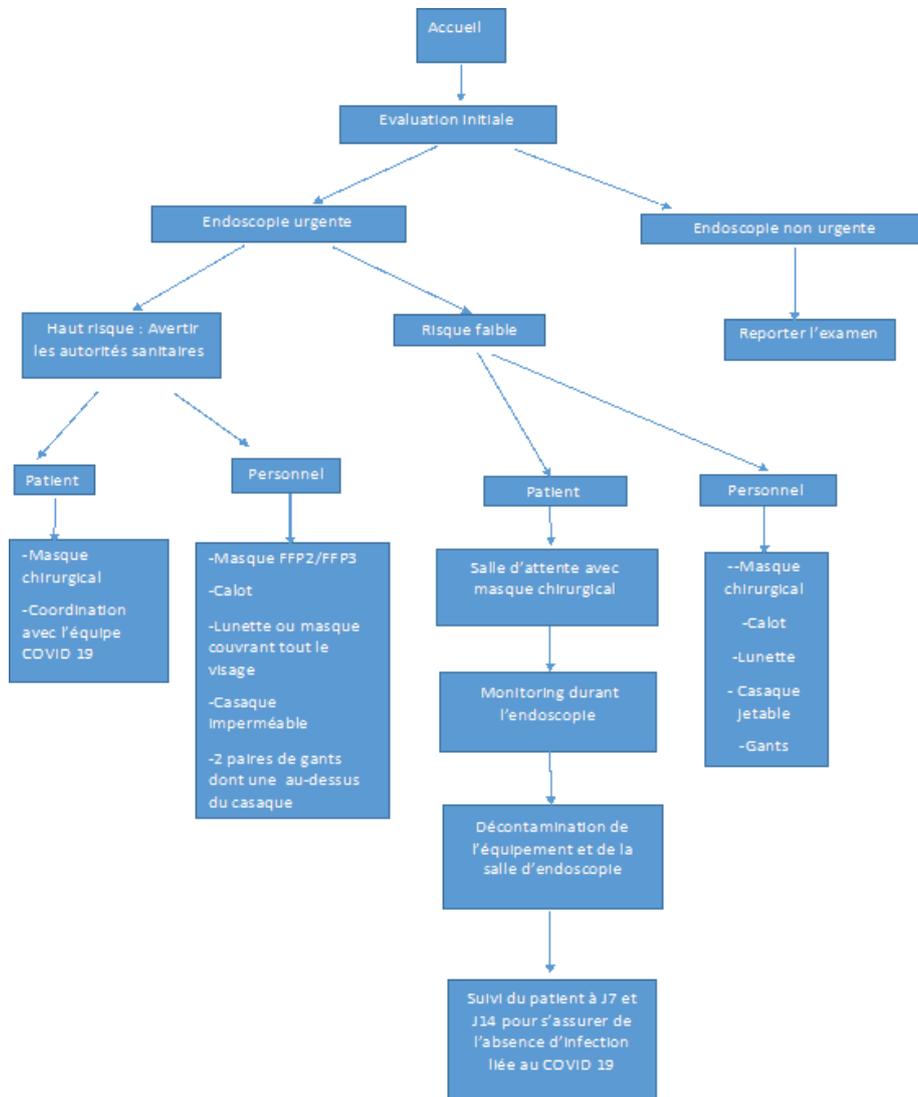
- Retirez toujours l'EPI **sous la direction et la supervision d'un observateur formé (collègue)**. Vérifiez que des conteneurs pour déchets infectieux sont à disposition dans la zone où vous vous déshabillez afin de jeter l'EPI sans prendre de risques. Il doit y avoir d'autres conteneurs pour les articles réutilisables.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.¹
- Retirez le tablier en vous penchant vers l'avant et en prenant soin d'éviter de contaminer vos mains. Lorsque vous retirez un tablier jetable, déchirez-le au niveau du cou et enroulez-le sans toucher l'avant. Dénouez ensuite l'arrière et enroulez le tablier vers l'avant.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.
- Retirez la paire de gants extérieure et jetez-la sans prendre de risques. Utilisez la technique montrée à l'étape 17.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.
- Retirez l'article **recouvrant votre tête et votre cou** ; prenez soin d'éviter de contaminer votre visage en commençant par le bas de la cagoule à l'arrière et en l'enroulant de l'arrière vers l'avant et de l'intérieur vers l'extérieur. Jetez cet article sans prendre de risques.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.
- Retirez la blouse en commençant par défaire le nœud, puis en la tirant de l'arrière vers l'avant et en l'enroulant de l'intérieur vers l'extérieur ; jetez-la sans prendre de risques.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.
- Retirez la protection des yeux en tirant l'attache depuis l'arrière ; placez-la sans prendre de risque dans le conteneur correspondant.
- Retirez le masque depuis l'arrière de la tête ; passez d'abord l'attache inférieure par dessus votre tête et laissez-le tomber à l'avant, puis faites la même chose avec l'attache supérieure. Jetez le masque sans prendre de risques.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.
- Retirez les gants avec précaution en utilisant la technique appropriée ; jetez-les sans prendre de risques.
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.
- Retirez les bottes en caoutchouc sans les toucher (ou les surchaussures le cas échéant). Si les mêmes bottes doivent être utilisées en dehors de la zone à haut risque, gardez-les aux pieds, mais nettoyez-les et décontaminez-les correctement avant de quitter la zone où vous vous déshabillez.²
- Appliquez les mesures d'hygiène des mains sur les mains gantées.

¹ Lorsque vous travaillez dans la zone de soins aux patients, les gants extérieurs doivent être changés entre chaque patient et avant de sortir de la zone (après avoir vu le dernier patient).
² Pour décontaminer correctement les bottes, vous devez pénétrer dans un bain de pieds avec une solution chlorée à 0,5 % (et enlever la saleté à l'aide d'une brosse pour bottes si les bottes sont très souillées de boue et/ou de matières organiques). Vous devez ensuite frotter tous les côtés avec une solution chlorée à 0,5 %. Au moins une fois par jour, les bottes doivent être désinfectées en les plongeant dans une solution chlorée à 0,5 % pendant 30 minutes, puis rincées et séchées.



Annexe8 :

Organigramme récapitulatif des procédures COVID-19 en endoscopie digestive



Références :

1. Conseils, recommandations et chiffres COVID 19 Ministère de la santé Maroc disponible sur <https://www.sante.gov.ma/Pages/Accueil.aspx>
2. Epidémie de COVID-19. Recommandations en endoscopie digestive. SFED . 11 mars 2020
3. Adaptation de l'activité d'endoscopie en raison du contexte épidémique. Franc Dumeirain. SFED. 16 mars 2020
4. Alessandro Repici, Roberta Maselli, Matteo Colombo, Roberto Gabbiadini, Marco Spadaccini, Andrea Anderloni, Silvia Carrara, Alessandro Fugazza, Milena Di Leo, Piera Alessia Galtieri, Gaia Pellegatta, Elisa Chiara Ferrara, Elena Azzolini, Michele

- Lagioia. Coronavirus(COVID-19) outbreak : what the department of endoscopy should know. GIE 2020
5. Zhang Yafei, Zhang Xiaodan, Liu L, Wang Hongling and Zhao Qiu. Suggestions of infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei Province, China . available on www.worldendo.org
6. WEO advice to Endoscopists. Available on : <http://www.worldendo.org/2020/03/24/weo-advice-on-digestive-endoscopy-and-the-covid-19-pandemic>
7. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Avai

lable at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>

5.Zhang Yafei, Zhang Xiaodan, Liu L, Wang Hongling and Zhao Qiu. Suggestions of infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei Province, China . available on www.worldendo.org

6.WEO advice to Endoscopists. Available on : <http://www.worldendo.org/2020/03/24/weo-advice-on-digestive-endoscopy-and-the-covid-19-pandemic>

7.WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>

8.ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic Update 1 (18.03.2020)available on <https://www.esge.com/esge-and-esgena-position-statement-on-gastrointestinal-endoscopy-and-the-covid-19-pandemic/>

9.ASGE Releases Recommendations for Endoscopy Units in the Era of COVID-19 Available on <https://www.asge.org/docs/default-source/default-do>

[document-library/press-release_impact-of-covid-19-on-endoscopy.pdf](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020)

10.WHO Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public available on <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

11.European Centre for Disease Prevention and Control. Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide>

12.Wang D, Hu B, Hu Cet al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel corona virus infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: 1061–1069.

13.Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 Mar 13; doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

14.Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al.; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS- CoV-2 in Singapore. JAMA 2020; doi:10.1001/jama.2020.3204

Gestion des effets secondaires gastro-intestinaux lors du traitement du coronavirus

Pr F. Ajana

Service d'hépatogastroentérologie CHU Ibn Sina de Rabat

NAUSEES/ VOMISSEMENTS

Prise systématique :

- Complément alimentaire à base de gingembre (*Maternov, Antimetil*) avant les repas.

Ou

- **Métopimazine** :
 - Suppositoire 5 mg : 1 sup 3*/j
 - ou
 - Cp 15 mg : 1 cp *2/j
 - ou
 - Inj 10 mg IM ou IVL : 1 amp 2*/j

Pas d'utilisation de :

- **Dompéridone** (Motilium, Nauselium...) ou
- **Métoclopramide** (Primpéran, Cloprame...) ou

➔ ○ **Ondansétron** (Zophren)
Risque d'allongement de QTc, troubles de rythme et torsades de pointes (effets majorés par l'association azithromycine – chloroquine).

HYDROXY- CHLOROQUINE
OU CHLOROQUINE

A prendre après la fin des
repas

AZITHROMYCINE

A prendre au milieu du
déjeuner

EPIGASTRALGIES

Anti-sécrétoire :

- IPP : Cp ou gélule : 1 gel ou 1 cp le soir une ½ h avant repas

Ou

- IPP : Inj : 40 mg /j

DOULEURS ABDOMINALES

- **Phloroglucinol** : Cp ou Inj
- **Charbon activé** : (en cas de ballonnement important) : à prendre à distance de Chloroquine : Plus de 2 h si possible (risque de diminution de l'absorption intestinale)

DIARRHÉE

- **Éviter Loperamide** : ralentisseur du transit (risque de majorer les troubles du rythme si association à hydroxychloroquine)
- **Raccadotril**
- Ou
- **Diosmectite** : avec prise à distance de l'hydroxychloroquine
- **Probiotiques** :
(**ULTRA-LEVURE** 250 mg : A sachet ou 1 gélule 2*/jour)

Références

1. Evaluating the interaction risk of experimental covid-19 therapies.;[03 avril 2020] available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
2. Drug interactions checker. available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
3. Interactions médicamenteuses disponible sur <https://www.vidal.fr/>

Vers une reprise de l'activité normale d'un service de gastroentérologie transformé en unité COVID19

A.Ait Errami, Z.Samlani, K.Krati

Service de gastroentérologie CHU Mohammed VI de Marrakech

La pandémie COVID-19 a obligé toutes les unités de gastroentérologie à travers le monde à reporter leur activité non urgente (consultations, hospitalisations, endoscopies). Certains services ont même été transformés en unités d'hospitalisations des malades atteints du Covid-19 comme c'est le cas de notre service de gastroentérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Actuellement, avec la diminution des cas graves enregistrés dans notre pays, les différentes structures de gastroentérologie doivent planifier la reprise progressive de leur activité, tout en veillant à la protection des patients et des équipes soignantes.

Notre but est de proposer des recommandations pour minimiser les risques d'infection lors de la réouverture progressive des services de gastroentérologie et des unités d'endoscopie.

Ces propositions qui visent à préparer les médecins et les établissements à la réouverture devraient varier en fonction de l'état de la pandémie dans chaque région et chaque structure et devraient être revues et adaptées à la situation pandémique pour assurer la sécurité des patients et de l'équipe soignante

Mesures au niveau des services d'hospitalisations :

Prendre en charge à nouveau nos patients en hospitalisation est un impératif. Mais il va falloir hiérarchiser les indications et préférer l'hospitalisation de courte durée

1. Avant leur arrivée au service ou à l'unité d'endoscopie, les patients doivent être dépistés le mieux 48h avant, sinon avant d'accéder au service ou à l'unité d'endoscopie dans des locaux qui seront dédiés à ce dépistage (prise de température, et un questionnaire pour rechercher un éventuel contact ou suspicion d'infection). De même la

prise de la température du personnel chaque jour avant le début de l'activité doit être la règle (l'hôpital doit réserver pour chaque service un nombre de salles individuelles transitoires avant l'admission au service).

2. Toute suspicion d'infection COVID-19 chez un patient ou de l'équipe médicale oblige l'isolement et la réalisation des tests diagnostiques ; de même une répartition des équipes dans le service si possible sur une durée d'une semaine voir de préférence 2 semaines est souhaitable.

3. L'exposition potentielle à des personnes infectées doit être signalée pour déclencher la recherche des contacts.

4. La désinfection des locaux et des matériels de soins doit suivre les recommandations du ministère de tutelle et des différentes sociétés savantes.

5. Tous les patients après leur hospitalisation doivent être interrogés à distance 1 à 2 semaines après leur hospitalisation, pour évaluer leur état et dépister un éventuel portage du virus pour déclencher le dépistage des sujets contacts si nécessaire.

6. Les règles de distance physique doivent être respectées par les patients et le personnel, sauf pendant les actes médicaux.

7. Le personnel devrait retirer les montres, bagues, boucles d'oreilles, colliers et autres formes de bijoux avant d'entrer dans le service.

8. Tout le staff médical et administratif travaillant doit être formé en matière de protection contre le COVID-19 (lavage des mains, utilisation des masque et habillage de protection et déshabillage).

9. Le port des masques FFP2 s'il est possible surtout dans l'unité de dépistage doit être systématique

Les mesures de distanciation doivent être appliquées tant que possible à l'hôpital

Une distance de deux mètres ou plus entre les individus doit être appliquée autant que possible ainsi que les mesures suivantes :

1. Les patients doivent venir seul ou avec un seul membre de la famille
2. Les patients doivent attendre en dehors de l'hôpital jusqu'à ce qu'ils soient appelés si possible.
3. Les chaises de la salle d'attente devraient être redistribuées pour la distanciation sociale.
4. Le processus d'enregistrement à l'hôpital doit être révisé pour limiter les contacts directs avec le personnel.
5. Les patients doivent porter des masques chirurgicaux dès leur entrée à l'hôpital.

Dans les unités d'endoscopie, les mesures déjà décrites doivent être respectées en plus :

Il serait souhaitable de reprendre une activité optimale le plus tôt possible. Mais il est impératif de faire cela dans un environnement sécurisé pour le patient et le personnel :

Il serait recommandé de :

1. Idéalement de réaliser une consultation à distance avant le geste et prise de température avec un thermomètre infra-rouge avant l'admission du patient.
2. Limiter le personnel de l'unité d'endoscopie le maximum
3. Les gestes endoscopiques doivent être classés gestes de 1^{ère} urgence et semi urgence surtout dans les premières semaines de reprise.
4. Ne jamais oublier que la transmission du virus SARS COV2 peut se faire à partir d'un patient asymptomatique, les gestes endoscopiques représentent une source de contamination importante d'où l'intérêt de mesures strictes de protection pour le personnel de l'endoscopie (habillage correct avant l'arrivée des patients à l'unité : blouse avec manches longues

impermeable , visièrè , FFP2 , cagoule , sur-chaussures ...)

5. Un contact avec des sujets infectés devrait être rapporté aux autorités compétentes pour retracer les sujets contacts.
6. La préparation et le nettoyage de la salle d'endoscopie doit se faire selon les recommandations des sociétés savantes de même que les toilettes des unités d'endoscopies
7. Tous les patients devraient être surveillés 1 à 2 semaines après la procédure.
8. Les mesures de distanciation devraient être respectées par le patient et le soignant sauf pendant les moments nécessaires durant la procédure, un masque FFP2 avec un habillage et des mesures selon les recommandations des sociétés savantes doivent être respectées surtout durant la 1^{ère} phase de reprise de l'activité
9. La stérilisation du matériel : ne requiert pas de mesures particulières durant cette période mais le personnel doit être protégé et la désinfection des surfaces horizontales et verticales doit être faite. Un intérêt particulier doit être porté aux claviers d'ordinateurs, aux souris, aux téléphones, aux portes, qui doivent être nettoyées deux fois par jour. Les toilettes devraient également être nettoyées après chaque patient.

REFERENCES

1. Centers for Medicare and Medicaid Services, Re-opening Facilities to Provide Non-emergent Non-COVID-19 Healthcare: Phase I, <https://www.cms.gov/files/document/covid-flexibility-reopen-essential-non-covid-services.pdf>. Accessed April 26, 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention Coronavirus Disease 2019, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>. Accessed April 26, 2020.
3. Joint Gastroenterology Society Message:

COVID-19 Use of Personal Protective Equipment in GI Endoscopy, <https://www.asge.org/home/advanced-education/training/covid-19-asge-updates-formembers/joint-gastroenterology-societymessage-covid-19-use-of-personal-protective-equipment-in-giendoscopy>. Accessed April 26, 2020.

4. Centers for Disease Control and Prevention, Guidance on Personal Protective Equipment (PPE) To Be Used by Healthcare Workers during Management of Patients with Confirmed Ebola or Persons under Investigation (PUIs) for Ebola who are Clinically

Unstable or Have Bleeding, Vomiting, or Diarrhea in U.S. Hospitals, Including Procedures for Donning and Doffing PPE, <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/health-care-us/ppe/guidance.html>. Accessed April 26, 2020.

5. Gastroenterology Professional Society Guidance on Endoscopic Procedures During the COVID-19 Pandemic, <https://www.gastro.org/practiceguidance/practice-updates/covid-19/gastroenterology-professional-societyguidance-on-endoscopic-procedures-during-the-covid-19-pandemic>. Accessed April 26, 2020.



WEBINAR

JOURNÉE DU PRINTEMPS

de la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

APPAREIL DIGESTIF ET COVID-19



Live en ligne
SAMEDI 2 MAI
Maroc (GMT) - 12h00



K. M. EL FILALI



MH. AFIF



W. BADRE



M. BENAZZOUZ



M. TAHIRI



W. HLIWA



I. ERRABIH



I. MELLOUKI



K. KRATI



M. EL ABKARI



A. CHAKIB



Le programme est disponible sur les sites
www.smmad.ma / www.smmad.net / www.beyondcom.ma

Webinar Pro
Agence organisatrice



DANS CHAQUE BOÎTE DE OEDES



RETROUVEZ LES HISTOIRES DE VOS PATIENTS!

OEDES 20 mg Microgranules gastrorésistants en gélules, sous blister Alu/Alu, boîtes de 7, 14, 28 et 56. **Composition**: Principe actif : Oméprazole : 20,00 mg. **Excipient à effet notoire** : Saccharose. **Indications thérapeutiques** : **Adultes**: Traitement des ulcères duodénaux, Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux, Traitement des ulcères gastriques, Prévention des récurrences d'ulcères gastriques, En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale, Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, Traitement de l'œsophagite par reflux, Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux et Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique, Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. **Utilisation pédiatrique** : **Enfants à partir d'un an et ≥ 10 kg** : Traitement de l'œsophagite par reflux et Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien. **Enfants de plus de 4 ans et adolescents** : En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : **Adultes** : **Traitement des ulcères duodénaux** : La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation est généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg d'OEDES une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines. **Prévention des récurrences des ulcères duodénaux** : Pour la prévention des récurrences des ulcères duodénaux, la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg d'OEDES une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines. **Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS** : Pour la prévention des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. **Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque** : Pour la prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute) la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. **Traitement de l'œsophagite par reflux** : La dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg d'OEDES une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. **Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux** : Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg d'OEDES une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg d'OEDES une fois par jour. **Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique** : La dose recommandée est 20 mg d'OEDES par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg d'OEDES par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison** : Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg d'OEDES. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadéquate aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg d'OEDES par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. **Population pédiatrique** : **Chez l'enfant à partir d'un an et ≥ 10 kg** : Traitement de l'œsophagite par reflux : Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien ; Les posologies recommandées sont les suivantes : **Age** : ≥ 1 an, **Poids** : 10 à 20 kg, **Posologie** : 10 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire. **Age** : ≥ 2 ans, **Poids** : > 20 kg, **Posologie** : 20 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire. **Œsophagite par reflux** : la durée du traitement est de 4 à 8 semaines. Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien : la durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées. **Adolescents et enfants de plus de 4 ans** : Traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori* : Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. Les posologies recommandées sont les suivantes : **Poids** : 15-30 kg, **Posologie** : Association avec deux antibiotiques : OEDES 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et claritromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Poids** : 31-40 kg, **Posologie** : Association avec deux antibiotiques : OEDES 20 mg, amoxicilline 750 mg et claritromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Poids** : > 40 kg, **Posologie** : Association avec deux antibiotiques : OEDES 20 mg, amoxicilline 1 g et claritromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Populations particulières** : **Insuffisance Rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance Hépatique** : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Sujets âgés** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Mode d'administration** : Il est recommandé de prendre les gélules d'OEDES le matin, de préférence à jeun, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées. Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides ; Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou autre mélange avec un aliment légèrement acide comme par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les anneaux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (cf. Interactions). **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements. **Tableau des effets indésirables** : Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique** : Rare : Leucopénie, thrombocytopénie. Très rare : Agranulocytose, pancytopénie. **Affections du système immunitaire** : Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction choc anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Rare : Hyponatémie. Indéterminée : Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie. **Affections psychiatriques** : Peu fréquent : Insomnie. Rare : Agitation, confusion, dépression. Très rare : Agressivité, hallucinations. **Affections du système nerveux** : Fréquent : Céphalées. Peu fréquent : Étourdissements, paresthésie, somnolence. Rare : Troubles du goût. **Affections oculaires** : Rare : Vision trouble. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Peu fréquent : Vertiges. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Rare : Bronchospasme. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins). Rare : Sècheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale. Indéterminée : Colite microscopique. **Affections hépatobiliaires** : Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques. Rare : Hépatite avec ou sans icteré. Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : Dermatite, prurit, rash, urticaire. Rare : Alopecie, photosensibilité. Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique. Indéterminée : Lupus érythémateux cutané subaigu (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Peu fréquent : Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres. Rare : Arthralgies, myalgies. Très rare : Faiblesses musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires** : Rare : Néphrite interstielle. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Très rare : Gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent : Malaise, œdème périphérique. Rare : Augmentation de la sudation. **Population pédiatrique** : La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables est généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance. **Tableau C (liste II)**. **MLV: Janvier 2019**. Pour tout complément d'information, contactez COOPER PHARMA 41, Rue Mohamed Diouri, 20110, Casablanca, Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53. « Pour l'information relative aux phénomènes toxiques ou d'intolérance possible et éventuels, mises en garde/précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacologiques, ... veuillez vous référer aux mentions légales de « Oméprazole » sur le site de l'ANSM : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> »