

Newsletter COVID-19

Numéro 6

Le mardi 16 Juin 2020

Dans cette newsletter, beaucoup de données épidémiologiques : estimation du nombre de vies sauvées grâce aux mesures humaines, impact sur la transmission virale du port du masque généralisé et des données sur la consommation médicamenteuse pendant le confinement. Une étude expérimentale sur le remdesivir et une série d'autopsies étonnantes de cerveaux de patients décédés du COVID-19. Pour les curieux qui aimeraient décortiquer les articles originaux cités dans cette lettre, il suffit de m'envoyer un mail. Idem pour ceux qui veulent s'inscrire sur la liste de diffusion. Bonne lecture !

Frédéric Adnet
frederic.adnet@aphp.fr

MOTS CLES DE CETTE LETTRE

COVID-19, mesures non-pharmacologiques, modélisation, masques, SAMU, seuils d'alerte prédictifs, macaques, remdesivir, autopsies, lésions cérébrales, allaitement

EPIDEMIOLOGIE

Modélisation de l'impact des mesures non pharmacologiques

Dans un article sous presse et qui sera publié dans la prestigieuse revue *Nature*, des mathématiciens ont modélisé et simulé l'impact des mesures humaines (confinement, fermeture des écoles, isolement des cas positifs, interdiction des rassemblements, distanciation et port du masque) dans l'évolution de la pandémie en Europe (*Nature* ; 8 Juin 2020). Ils ont utilisé les données de 11 pays et les résultats ont montré qu'entre 12 et 15 millions de personnes ont été infectées (3,2% à 4% de la population européenne ; 3,4 % pour

la France). Ils ont démontré l'efficacité de ces mesures qui a fait passer le r_0 (nombre moyen de personnes qu'un malade infecte) de 3,8 à un intervalle compris entre 0,44 (Norvège) à 0,82 (Belgique). En étudiant le nombre de décès, ils trouvèrent que ces mesures non-pharmacologiques ont permis de sauver 3,1 millions de vies pour les 11 pays (schéma). [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

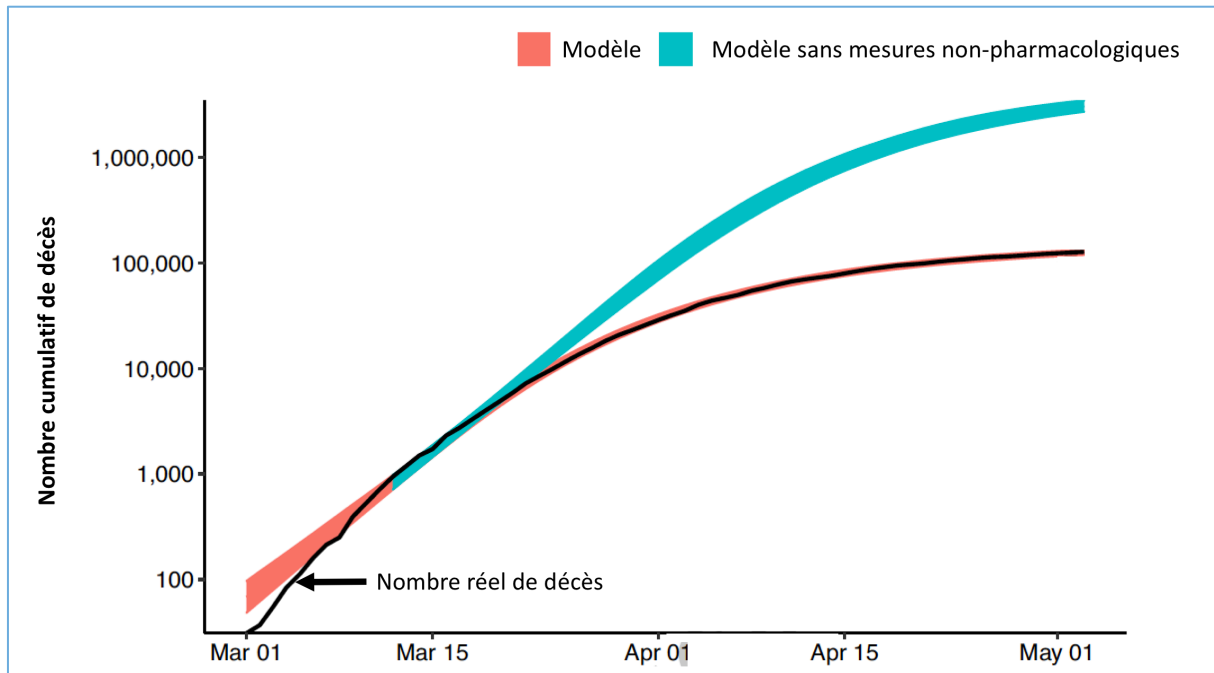


Schéma : prédiction de l'évolution de la mortalité sans interventions non pharmacologiques : confinement, isolement des cas positifs, fermeture des écoles, interdiction de rassemblements, distanciation, masques (**bleu**) comparée à la mise en place de ces interventions (**rouge**). La courbe noire correspond à la mortalité observée. La différence entre ces deux courbes correspond à environ 3,1 millions de vies sauvées pour les 11 pays européens étudiés.

Modélisation de l'efficacité du port du masque par la population

Un autre travail de mathématiciens ! Cette fois ci, ils se sont intéressés au port du masque par la population générale (*Proceedings A ; 18 Mai 2020*). Ils ont trouvé que cette mesure était extrêmement efficace pour faire baisser le r_0 en dessous de 1 (ce qui signifie la régression de l'épidémie) même sans mesures de confinement. Les deux paramètres importants étaient la qualité du masque (ou son efficacité) et le pourcentage de la

population qui le porte. Un effet significatif est prédit même si le port du masque ne concerne que 50% de la population. Les auteurs encouragent donc le port du masque dans tous les lieux publics, et ce, sans mesure de confinement, ce qui pourrait être une solution pour redémarrer les économies de pays concernés. [Merci au Dr. Joselyn Gravel]

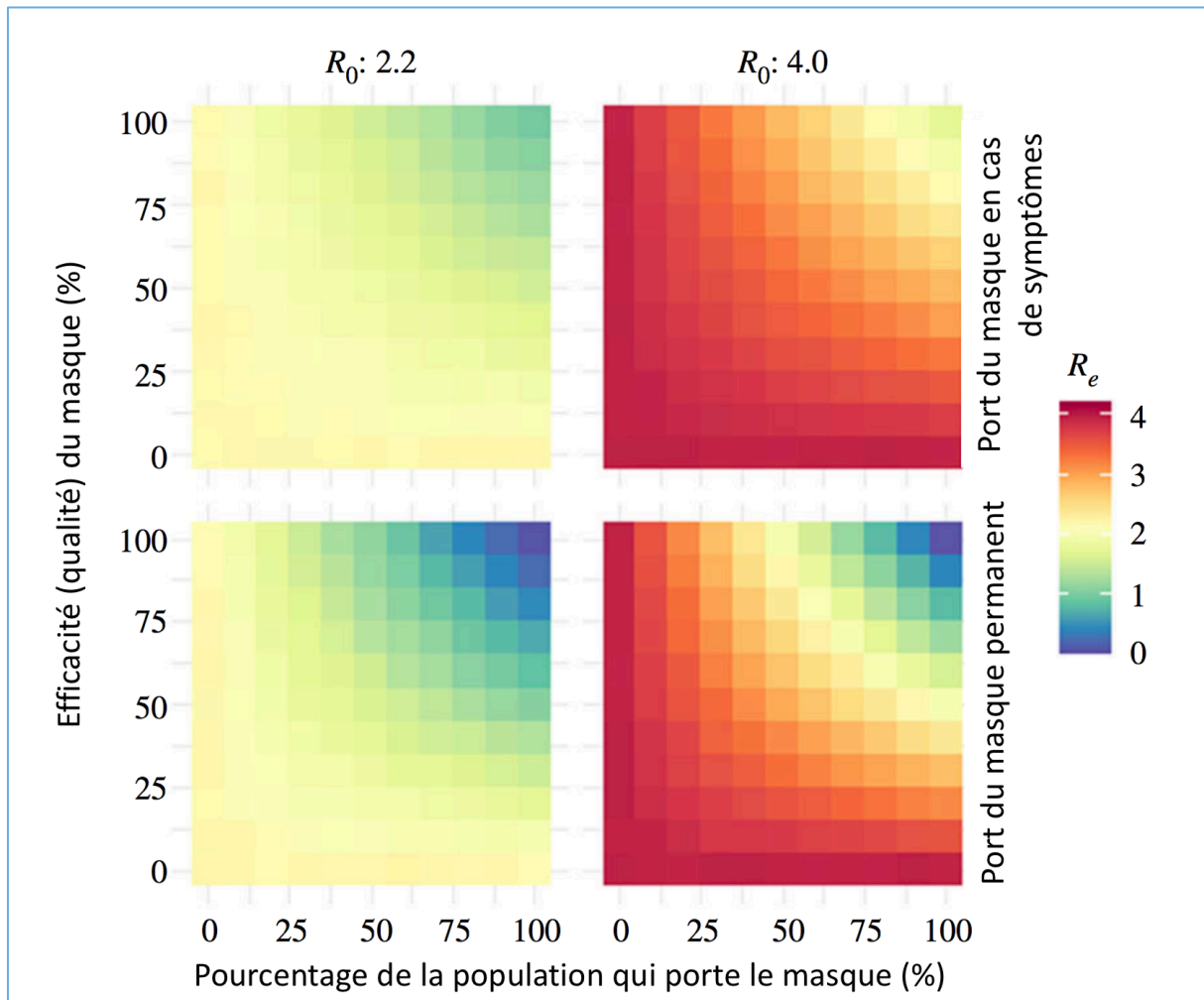


Schéma : efficacité du port du masque sur la valeur de r_0 en fonction du r_0 initial : $r_0 = 2,2$ (à gauche) et $r_0 = 4,0$ (à droite). Cette action dépend du pourcentage de la population qui porte le masque et du degré d'efficacité (qualité) du masque. Le r_0 décroît d'une valeur élevée (rouge) vers une valeur basse (bleue).

Sollicitation du Samu comme prédicteur de la saturation hospitalière

Un travail intéressant effectué par une équipe de la Seine-Saint-Denis (*Eur J Emerg Med* ; 8 Juin 2020). En étudiant les appels arrivants aux Samu et le nombre de dossiers de régulation, les auteurs ont défini arbitrairement un niveau d'alerte qui se situe pour une sollicitation du Samu (nombre de dossiers de régulation, ambulances envoyées, transferts aux urgences) à un niveau supérieur à 20% de l'activité moyenne des 5 dernières années. Pendant l'épidémie du COVID, ces seuils ont été franchis respectivement à 31, 11 et 10 jours

avant la date de saturation du système hospitalier pour les patients COVID-19+ hospitalisés en réanimation (27 mars 2020). Ces indicateurs sont donc extrêmement précieux car semblent prédire la vague de patients à hospitaliser et ainsi permettrait aux hôpitaux de s'organiser.

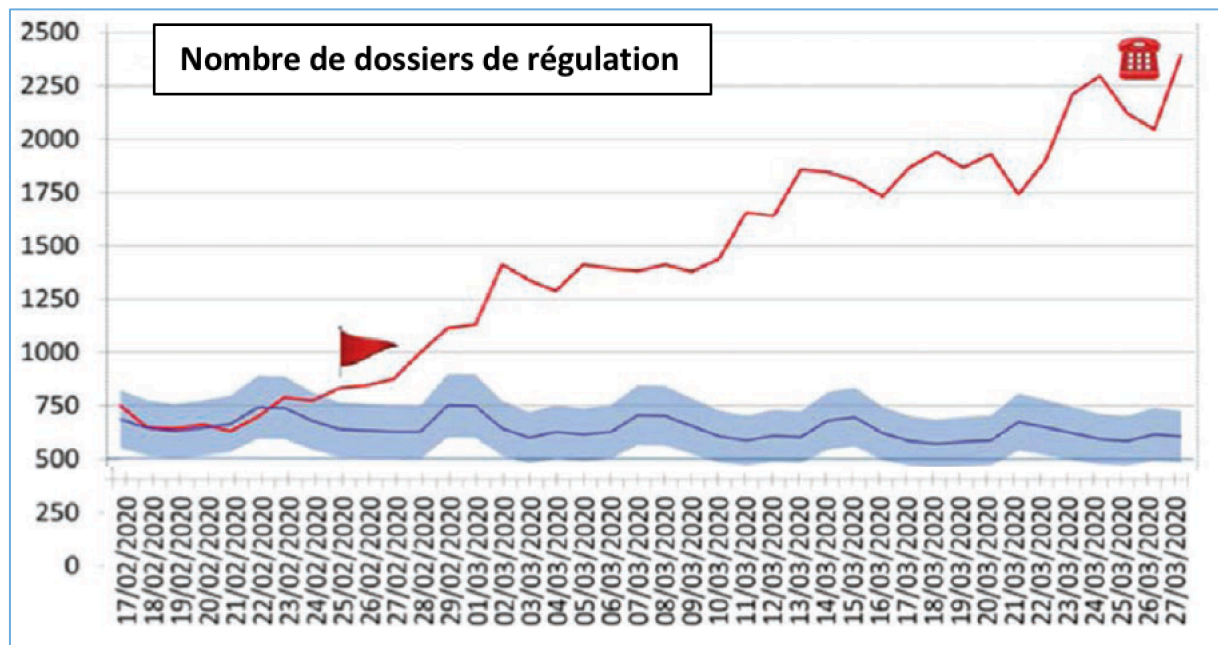


Schéma : évolution du nombre de dossiers de régulation médicale (rouge). Moyenne des 5 dernières années (bleu). Le **fanion rouge** (25 février 2020) représente le seuil d'alerte situé à une augmentation de 20% de la moyenne des 5 dernières années. Ce fanion est situé 31 jours avant la saturation des hôpitaux par les patients malades du COVID-19 (27 mars 2020).

Usage des médicaments pendant l'épidémie COVID-19

Un rapport très intéressant a été publié concernant les évolutions de la consommation de médicaments en France pendant l'épidémie et en particulier pendant le confinement (EPIPHARE ; 9 Juin 2020). L'étude a porté sur 725 millions d'ordonnances, soit 1,9 milliard de lignes de prescriptions et a concerné 51,6 millions de personnes du régime général suivies durant 60 semaines de remboursement. On savait que la consommation des médicaments courants comme les vaccins était en très forte baisse (sauf pour l'hydroxychloroquine et l'azithromycine !) pendant l'épidémie. Les auteurs ont constaté une forte baisse de traitements pour de nouveaux patients pendant le confinement (-39% pour les antihypertenseurs, -48,5% pour les antidiabétiques et -49% pour les statines). Ces baisses correspondaient à plus de 100.000 patients hypertendus, 37 500 diabétiques et 70.000 personnes relevant d'un traitement par statines. Cette nouvelle étude a confirmé une très forte diminution de la délivrance de certains produits, notamment les vaccins, sans qu'il y ait de début de rattrapage. Les examens non pratiqués de coloscopies (-180.000), IRM (-202.366), scanner (-375.000) indispensables pour diagnostiquer certains cancers ou maladies graves en poussée, pourraient entraîner des retards de prise en charge et donc une morbidité/mortalité supplémentaire. L'hydroxychloroquine, en dehors de ses indications classiques comme dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde, n'était pratiquement plus

prescrite ni remboursée en ville durant les 3 dernières semaines de confinement et durant la première semaine de post-confinement. L'effondrement de l'utilisation de l'antibiothérapie restait spectaculaire et constant chez les enfants (- 765 000 traitements antibiotiques durant le confinement chez les 0 à 19 ans par rapport à l'attendu). Il est en lien possible avec l'arrêt de la circulation de tous les virus (hors SARS-CoV-2) et autres agents infectieux consécutif à la fermeture des crèches et écoles. Parmi les classes thérapeutiques dont l'utilisation a augmenté en fin de confinement et lors de la première semaine de post confinement il faut souligner les hypnotiques (+6,9% en post confinement par rapport à l'attendu) et à un degré moindre les anxiolytiques (+1,2% en post confinement). Les antidépresseurs n'étaient toutefois pas concernés par cette hausse à l'issue immédiate de la période de confinement. [Merci au Dr. Alain Weill]

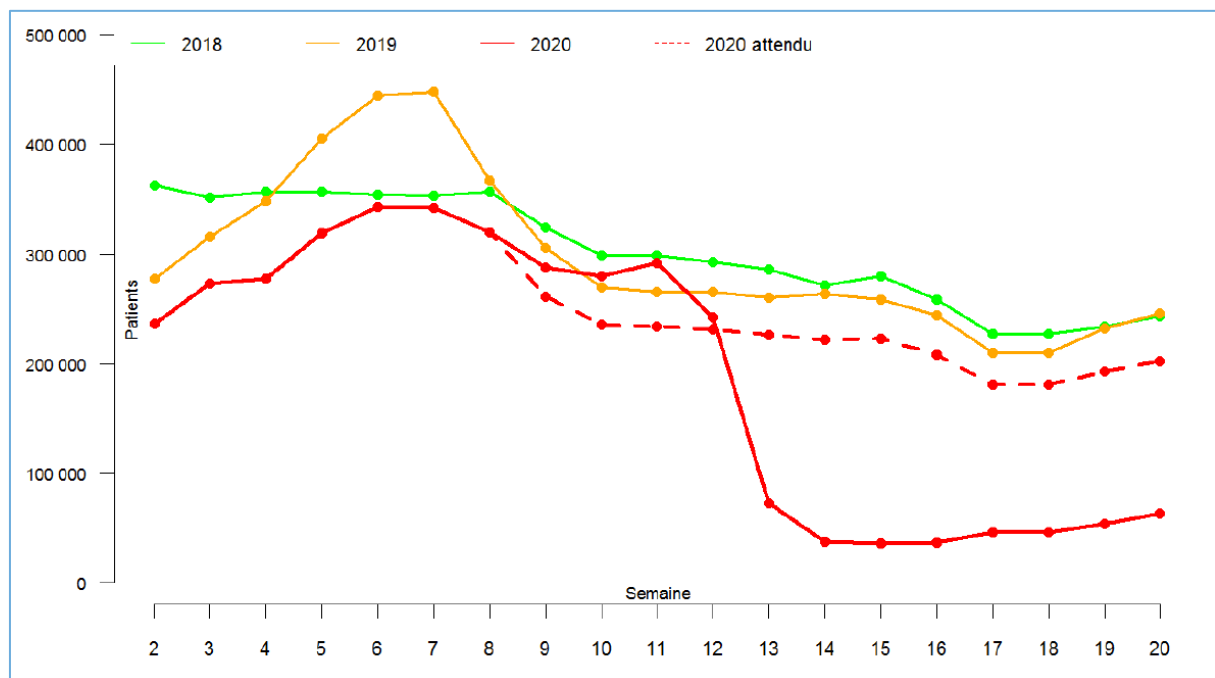


Schéma : évolution comparée de la délivrance d'ibuprofène entre 2018 (vert), 2019 (orange) et 2020 (rouge continu). La baisse constatée fait probablement suite aux recommandations de ne pas prescrire d'AINS en cas de suspicion de COVID-19.

TRAITEMENT

Remdesivir

Le médicament actuellement le plus prometteur est le remdesivir avec des résultats d'études cliniques encourageants. Le résultat le plus spectaculaire qui a été mis en évidence consiste en une amélioration plus rapide chez les patients COVID-19+ associée à une pneumopathie. Cependant, on n'a pas trouvé d'effets significatifs sur la mortalité. *Nature* publie les résultats d'une expérimentation sur le macaque qui est le modèle animal de référence pour l'infection au SARS-CoV-2 ; en particulier ce singe développe la pneumopathie virale (*Nature* ; 9 Juin 2020). Le remdesivir est une molécule antivirale développée pour le virus Ebola. Les résultats de cette expérimentation ont démontré que les

animaux traités par remdesivir (10 mg/kg 12 heures après l'inoculation du SARS-CoV-2), développaient une pneumopathie moins sévère et peu de signes cliniques d'infection respiratoire comparés aux singes traités par placebo. La concentration virale (virus vivant) devenait extrêmement réduite (100 fois moins) dans le lavage broncho-alvéolaire seulement 12 heures après l'administration du médicament. La charge virale (PCR) était diminuée dans le lavage broncho-alvéolaire des animaux traités. Par contre, il n'y avait pas de modification de la charge virale des prélèvements des voies aériennes supérieures. Les résultats des autopsies révélèrent une pneumopathie moins sévère chez les animaux traités.

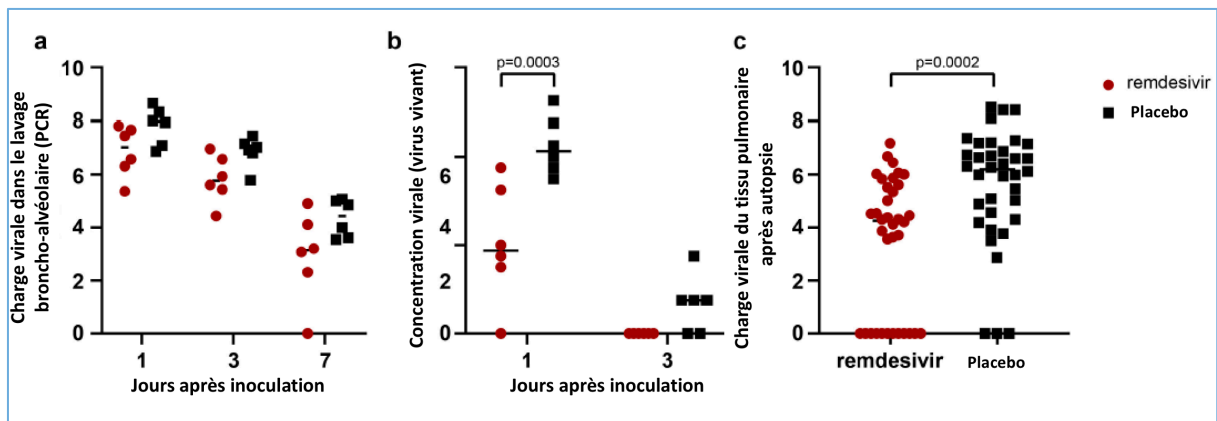


Schéma : (a) charge virale déterminée par PCR dans le lavage broncho-alvéolaire ; il existe une diminution dans les singes traités par remdesivir, (b) concentration de virus vivant (culture) dans le lavage broncho-alvéolaire ; il existe une diminution très importante chez les macaques traités, (c) charge virale (PCR) à partir de prélèvements d'autopsies de lobes pulmonaires ; il y a une nette diminution chez les singes traités.

PHYSIOPATHOLOGIE

Atteinte neurologique

L'aspect inflammatoire et thrombogène du COVID-19 faisait suspecter des atteintes neurologiques centrales de type encéphalites, AVC ischémiques ou thrombophlébites. Une série d'autopsies de 18 patients décédés du COVID-19 grave a été publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 12 Juin 2020)*. Aucun examen ne révélait une atteinte de type AVC ou encéphalite. Par contre, tous les cerveaux présentaient des lésions typiques d'hypoxie cellulaire dans le cortex cérébral, l'hippocampe et d'autres régions. Pas de thrombi ni de lésions en faveur d'une vascularite. Une faible charge virale a été détectée

dans le cerveau de 5 patients. En conclusion, l'atteinte cérébrale des patients décédés du COVID-19 s'apparent beaucoup plus à des lésions en rapport avec l'hypoxie qu'à des lésions spécifiques (inflammatoire ou thrombogène) de la maladie.

RECOMMANDATION

Allaitement et COVID-19

L'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) vient de faire une recommandation pour la problématique de l'allaitement de maman COVID-19+ du fait que certains travaux ont mis en évidence de l'ARN SARS-CoV-2 dans le lait maternel (*Health News ; 12 Juin 2020*). Jusqu'à présent il n'a pas été mis en évidence de virus viable et vivant dans le lait maternel et la recommandation de l'OMS est de privilégier l'allaitement maternel même en présence d'une suspicion de COVID-19 chez la mère. Il faut bien sûr que la maman porte un masque chirurgical.