

Le Masque et la plume

Revue de presse N°57
Format Hebdomadaire du Samedi



Drs Cyril Quemeneur, Arthur James, Guillaume Savary DAR Pitié-Salpêtrière
Drs Emmanuel Weiss, Stéphanie Sigaut, Bénédicte Grigoresco, Jean-Denis Moyer DAR Beaujon
Dr Mylene Defaye, CHU de Bordeaux SAR SUD
Dr Clément Monet, CHU Montpellier
Dr Florence Julien-Marsollier, DAR Hôpital Robert Debré
Dr Elie Kantor, DAR Bichat

Point épidémiologique au 05/11/2020

< Données au 05/11/2020 >
France

COVID-19 - France

1 601 367[Ⓞ]
(+ 58 046)
cas confirmés

39 037[Ⓞ]
(+ 363)
cumul des décès

Données hospitalières

28 426[Ⓞ]
(+ 892)
hospitalisations

2 989[Ⓞ]
(- 692)
nouveaux patients hospitalisés

124 278[Ⓞ]
(+ 1 616)
retours à domicile

4 230[Ⓞ]
(+ 141)
en réanimation

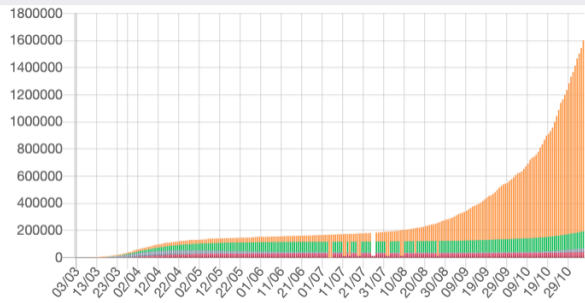
447[Ⓞ]
(- 93)
nouveaux patients en réanimation

26 958[Ⓞ]
(+ 363)
décès à l'hôpital

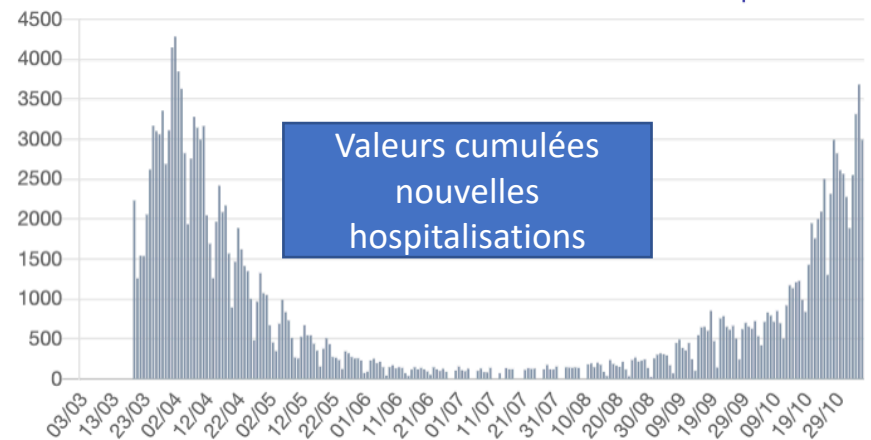
Données EHPAD et EMS

73 958[Ⓞ]
cas confirmés en EHPAD et EMS

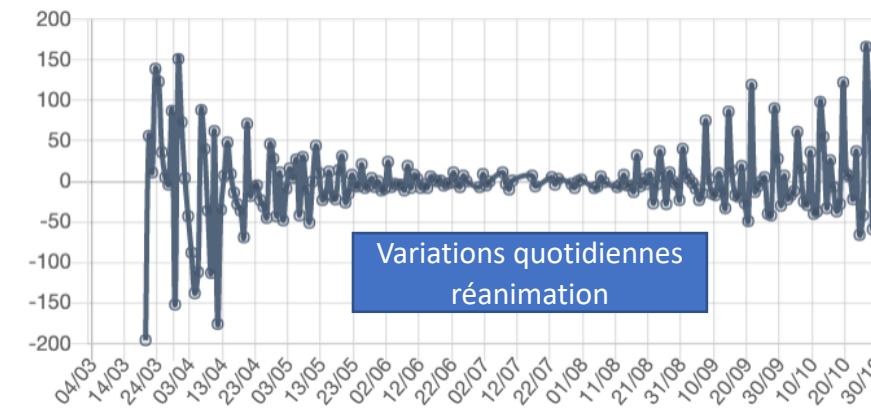
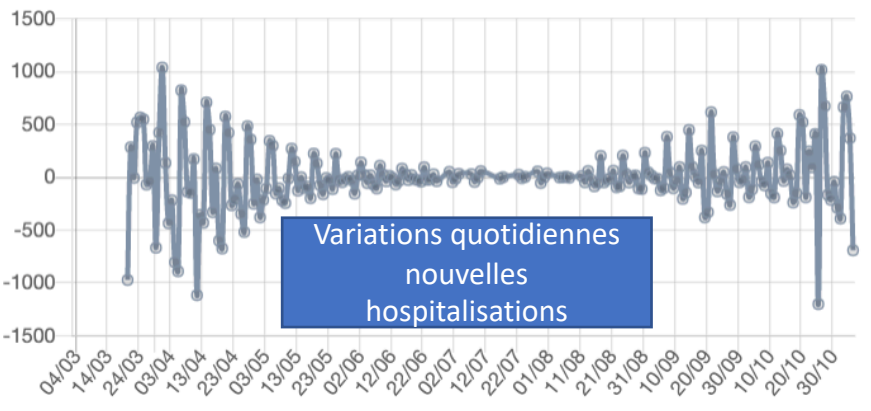
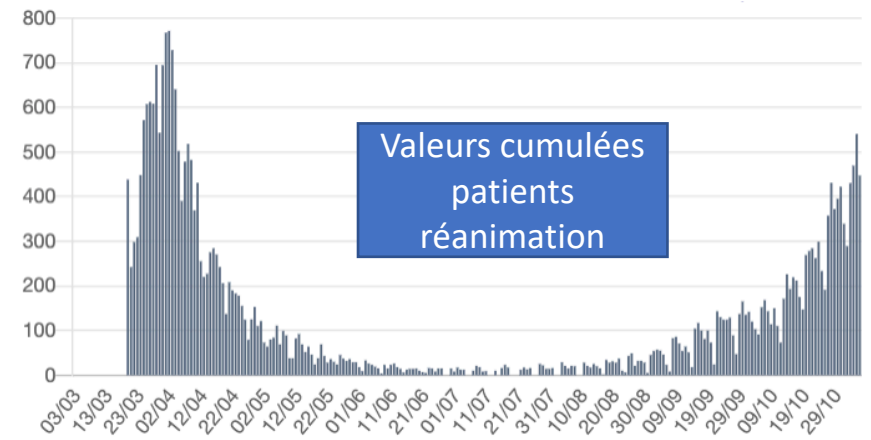
12 079[Ⓞ]
décès en EHPAD et EMS



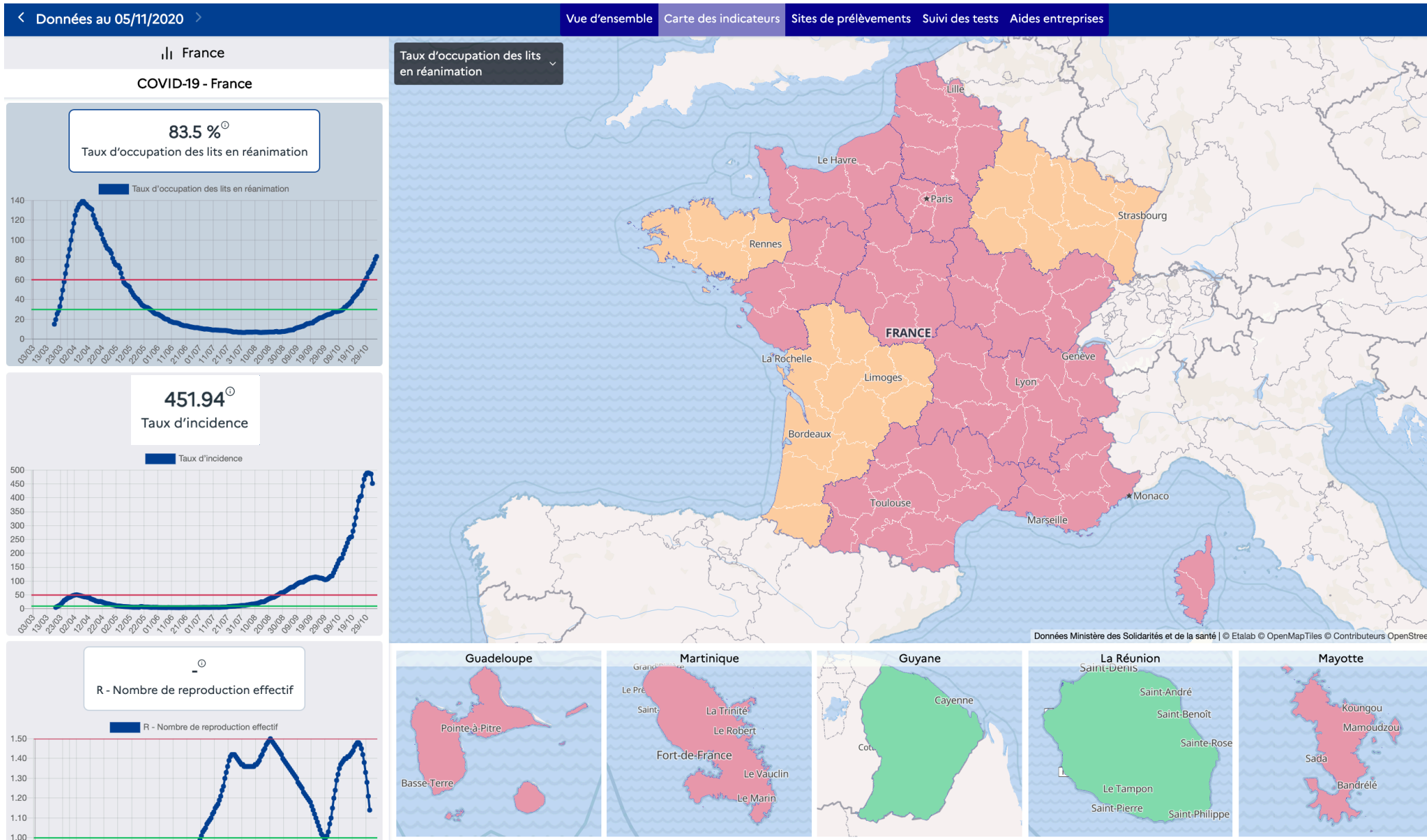
Hospitalisation



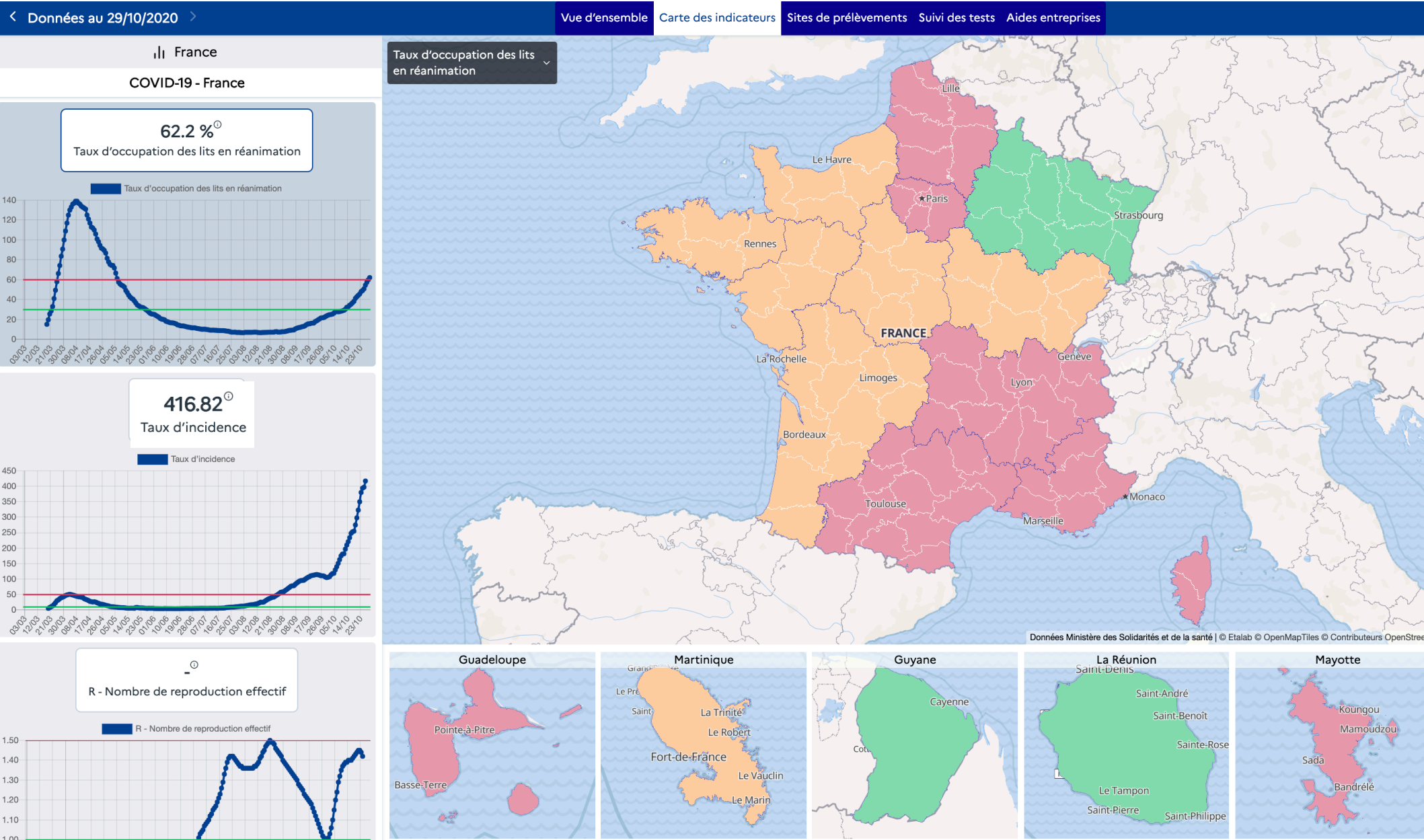
Réanimation



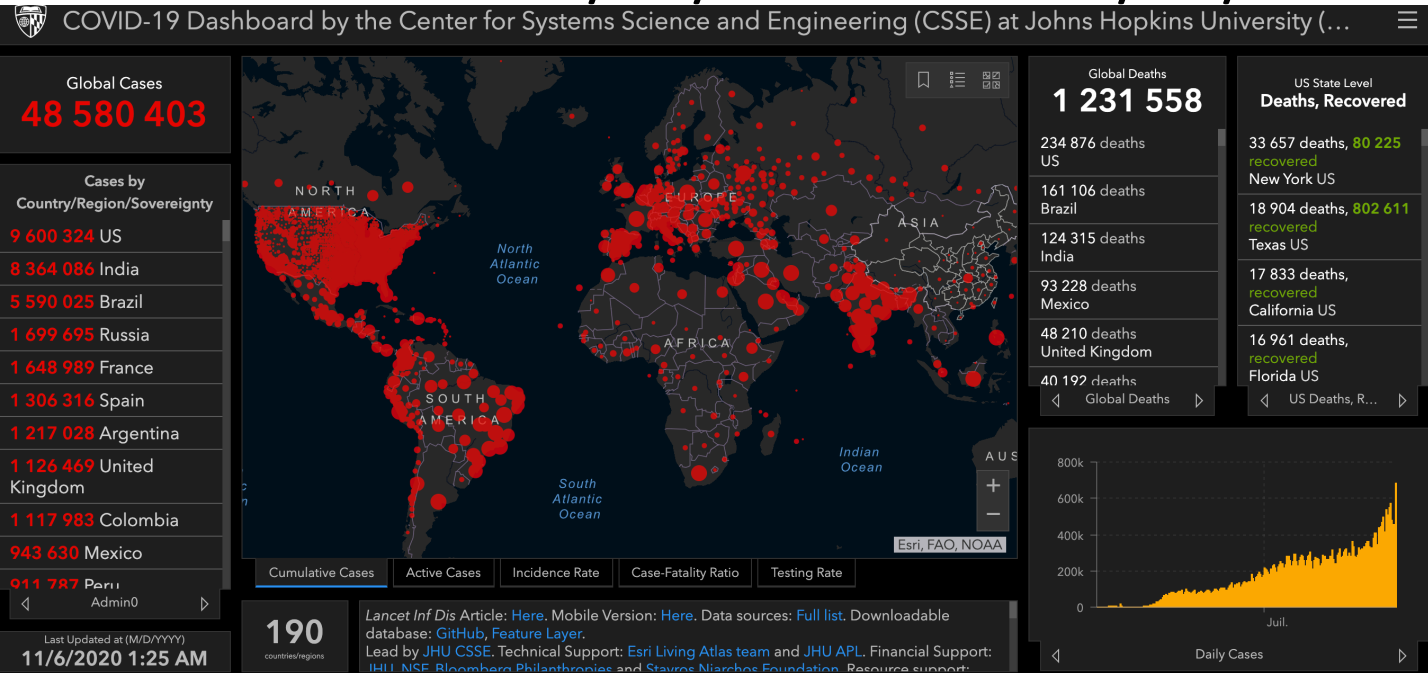
Point épidémiologique le 05/11/2020 vs le 29/10/2020



Point épidémiologique du 29/10/2020

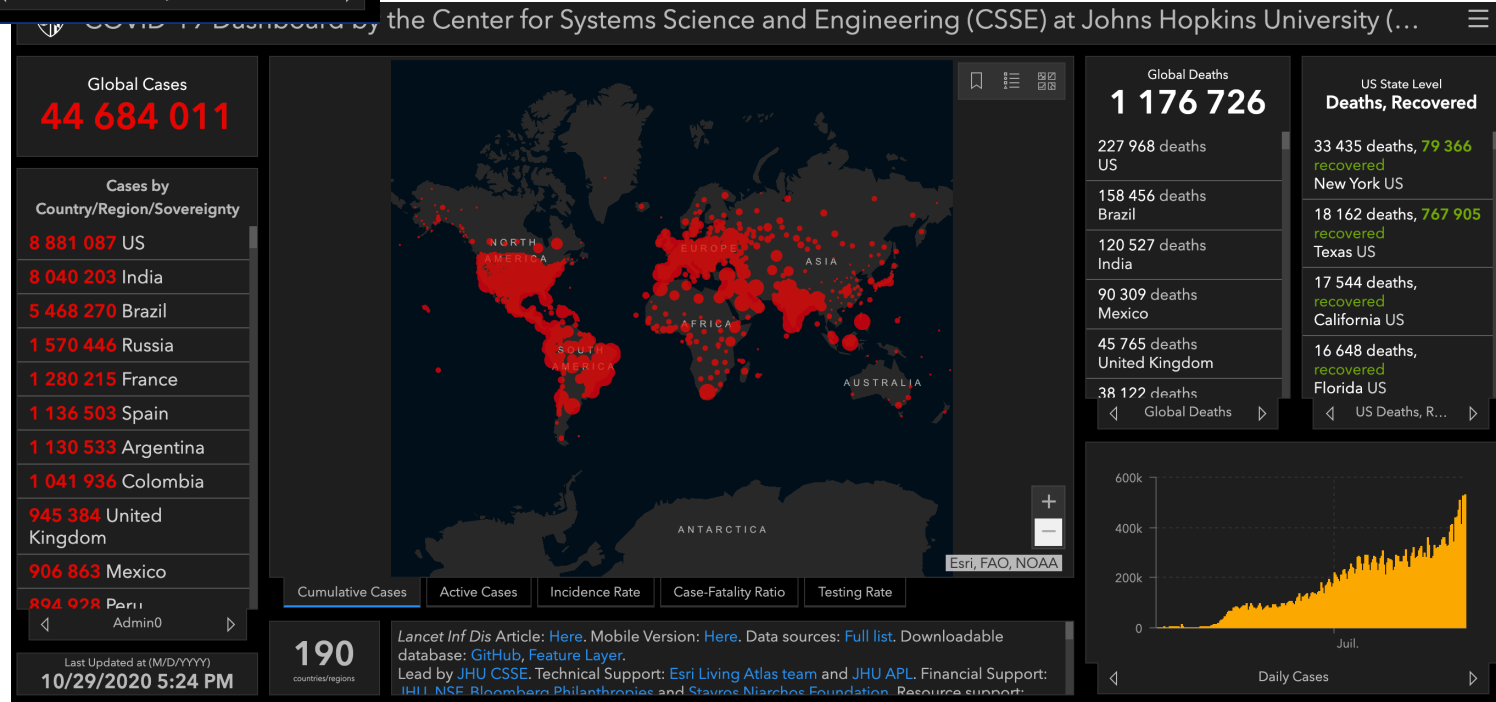


LE MONDE le 06/11/2020 vs le 29/10/2020



29/10

06/11





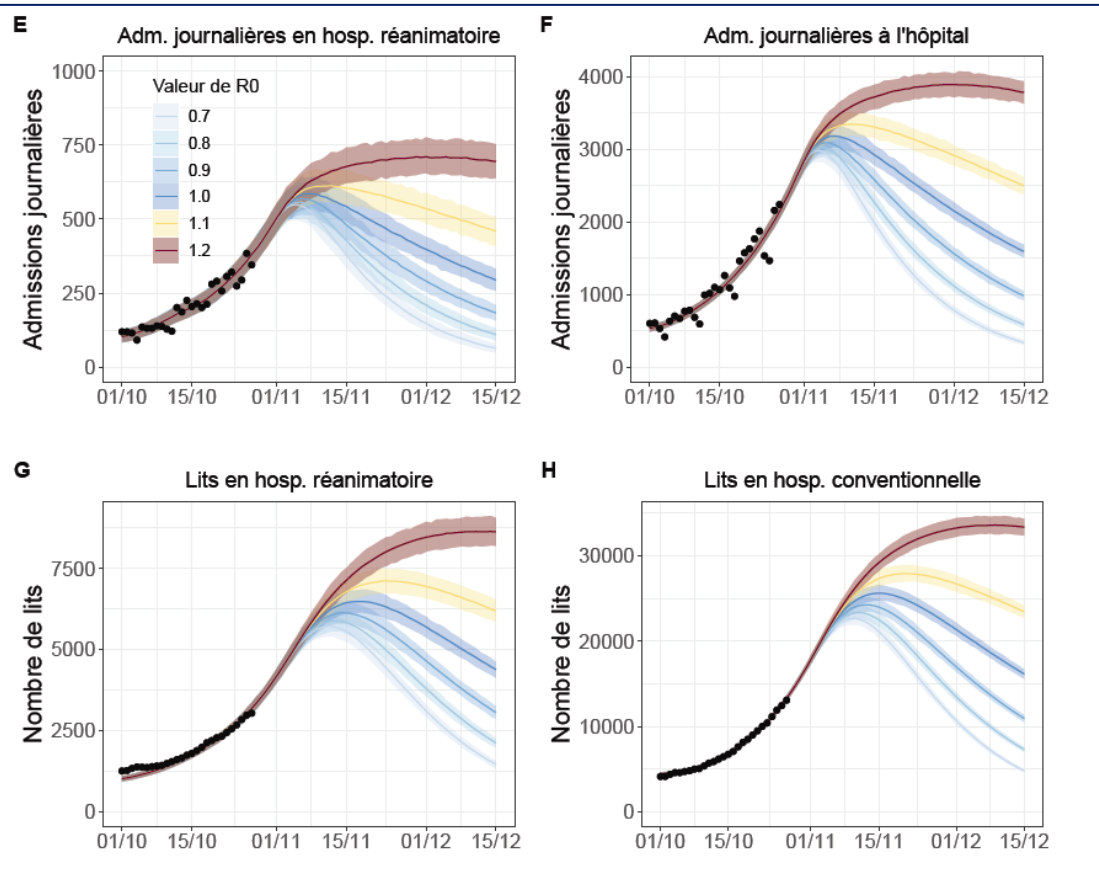
Épidémiologie: Projections, Évolution et comparaison des deux confinements

Evolution possible du nombre de patients COVID-19 hospitalisés

Rapport Institut Pasteur – 30 octobre 2020

Introduction

- En mars pendant le confinement le R_0 était de 0,7. Fin octobre au cours du couvre-feu il est entre 1,4 et 1,8. Hypothèse est ici faite d'un R_0 durant le confinement entre 0,7 et 1,2
- Il est considéré que 2 à 3 semaines sont nécessaires pour voir l'effet d'une nouvelle intervention
- Au cours du premier confinement il a été observé
 - o une diminution de la probabilité de transferts en réanimation pour les patients hospitalisés (de 25% à 14%) [les places en réanimation diminuent],
 - o une augmentation de la DMS en réanimation [on admet des patients plus graves]
- Ce travail explore différents scénarios possibles en se basant sur des données qui sont très évolutives. Les résultats ne sont valables que si aucun paramètre de calibration ne change



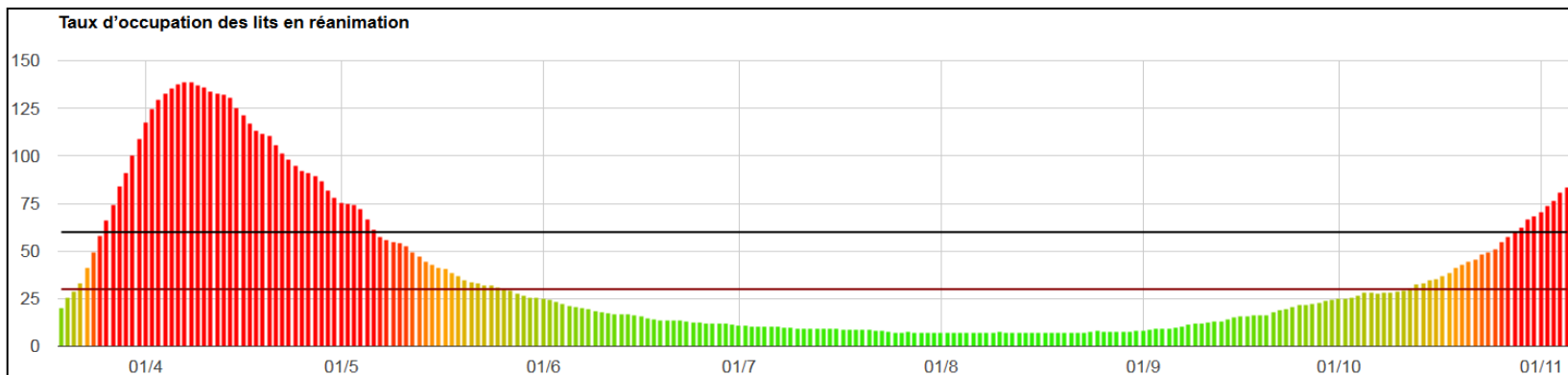
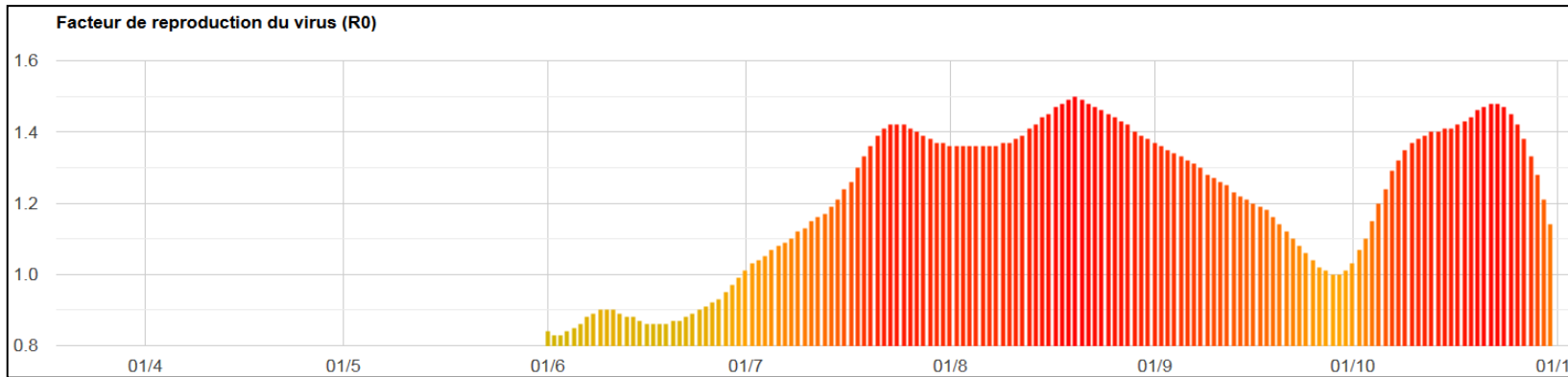
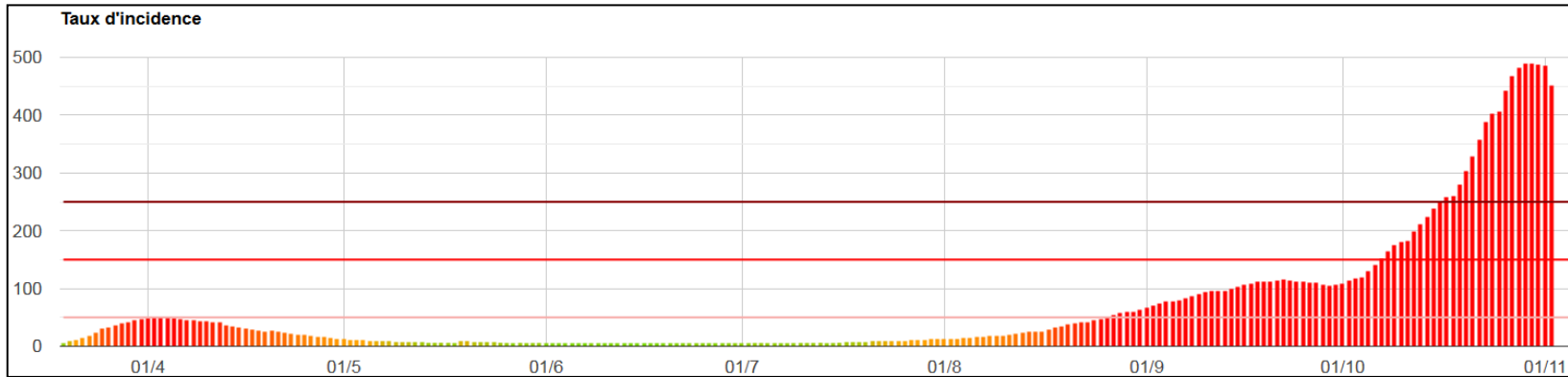
Interprétation

- On constate dans tous les cas une efficacité du confinement qui permet de casser la croissance exponentielle de la transmission
- Le pic épidémique se situerait au alentour du 15/11 avec des variations en fonction du paramètre considéré et du R_0
- Une diminution modérée du R_0 (autour de 1,2) permet de stabiliser l'épidémie sans la faire réellement décroître avec une stabilisation à 7500 places de réanimation COVID+ nécessaires et donc une saturation importante du système de soins
- Les scénarios les plus optimistes (R_0 0,7) ne permettent d'envisager un retour à la situation de début octobre qu'à partir du milieu du mois de décembre

Evolution des indicateurs de l'épidémie

Données : <https://www.data.gouv.fr/en/datasets/indicateurs-de-suivi-de-lepidemie-de-covid-19>

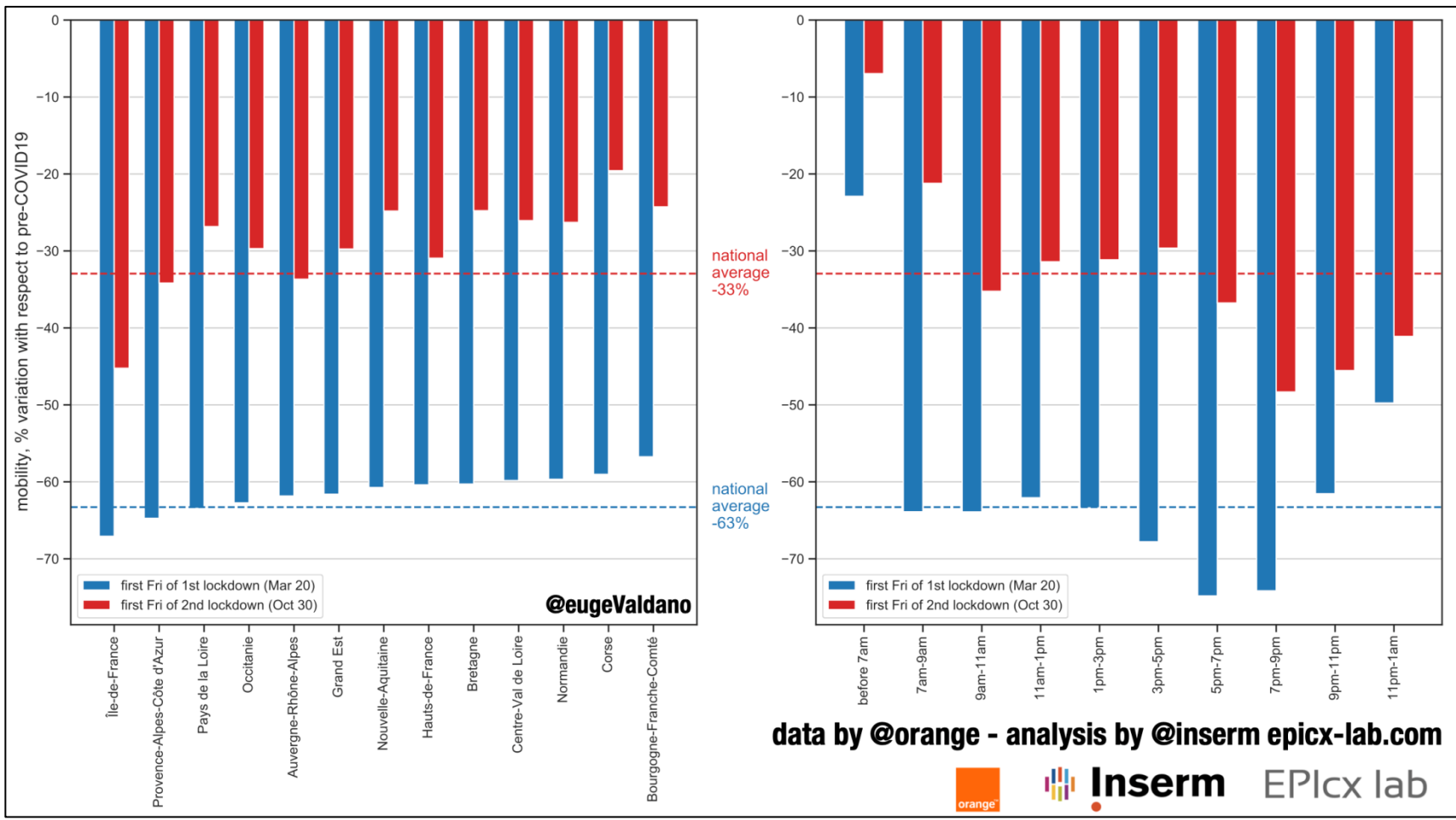
Infographie : <http://mrs.go.yn.fr/covid19/covind.html>



Interprétation

- Le taux d'incidence au cours de la première vague n'est pas un paramètre fiable car très peu de patients étaient testés
- Avec la mise en place du couvre-feu puis du confinement les premiers signes de contrôle de l'épidémie apparaissent au cours des derniers jours d'octobre
- Concernant le taux d'incidence on reste encore bien supérieur au seuil d'alerte fixé
- Cette diminution est encore très insuffisante
- Le taux d'occupation des lits en réanimation est encore en hausse franche et ne prend pas en compte l'activité COVID négative

Evaluation comparative de l'efficacité du premier et du second confinement sur les déplacements



Présentation

- Travail réalisé à partir de la géolocalisation des téléphones des clients ORANGE
- Permet de visualiser en fonction de la région (à gauche) et de l'heure de la journée (à droite) la mobilité géographique des utilisateurs
- La référence (0% de réduction) est la mobilité en dehors de l'épidémie
- Hypothèse est faite que la réduction de la mobilité est un paramètre permettant d'évaluer l'efficacité du confinement
- Sont comparés la réduction de la mobilité lors du premier confinement (**20 mars, en bleu**) et du second confinement (**30 oct, en rouge**)

- La réduction moyenne de mobilité est de -63% pour le premier confinement contre seulement -33% pour le second

Evaluating the effect of demographic factors, socioeconomic factors, and risk aversion on mobility during the COVID-19 epidemic in France under lockdown: a population-based study

Pullano MSc, Valdano PhD, Scarpa MSc, Rubrichi PhD, Colizza PhD; Lancet Digital health. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30243-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30243-0)

Sources d'informations croisées:

- Santé publique France (données liées COVID-19, Nombre de cas, hospitalisation...)
- INSEE: socio-économique des 1436 zones géographiques définies (travailleurs, revenu du foyer).
- Flux vision

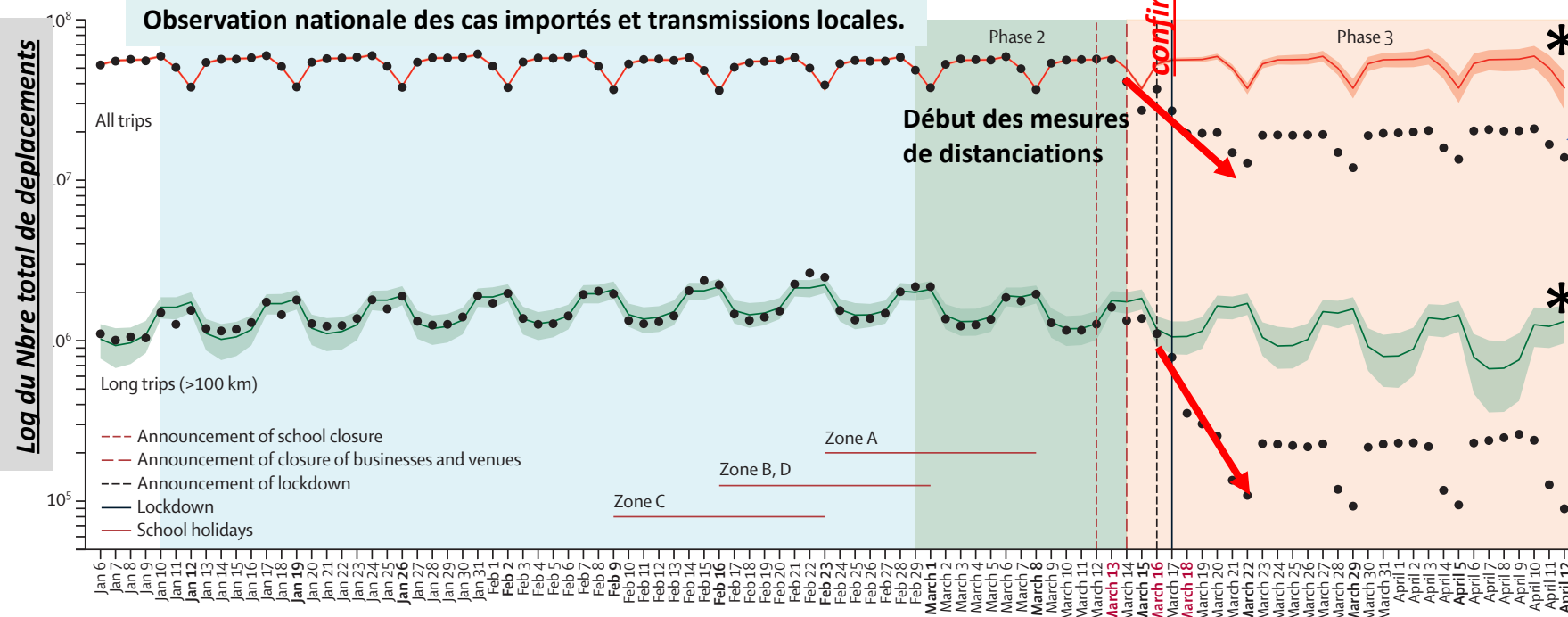
Modélisation de **réseaux de connexions**, et ajustements.

1. Technologie Flux Vision: Depuis 2013, Orange®, anonymisée, validée par la CNIL.
2. Prédiction temporelle des déplacements par simulation validée (Prophet, R).

Définitions:

- Résidents: carte SIM Française.
- Distances courtes (<100km) ou longues (>100Km).
- Horaires: 7h / 19h.

Évolution des déplacements au cours du temps (6/01 au 12/04):



* Simulation des déplacements attendus en l'absence de confinement

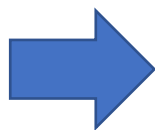
→ Déplacements réellement observés

Constatations suite au confinement:

- Chute des déplacements de 60 à 20 millions/j
- Existence de zones « d'exodes » lors de la transition (Ile de France, Alpes).
- Réduction majeure (75%) des déplacements lors des 'rush-hours' liées aux fermetures d'écoles et au télétravail.
- Réduction hétérogène selon les régions.

Association significative entre réduction du trafic sortant et:

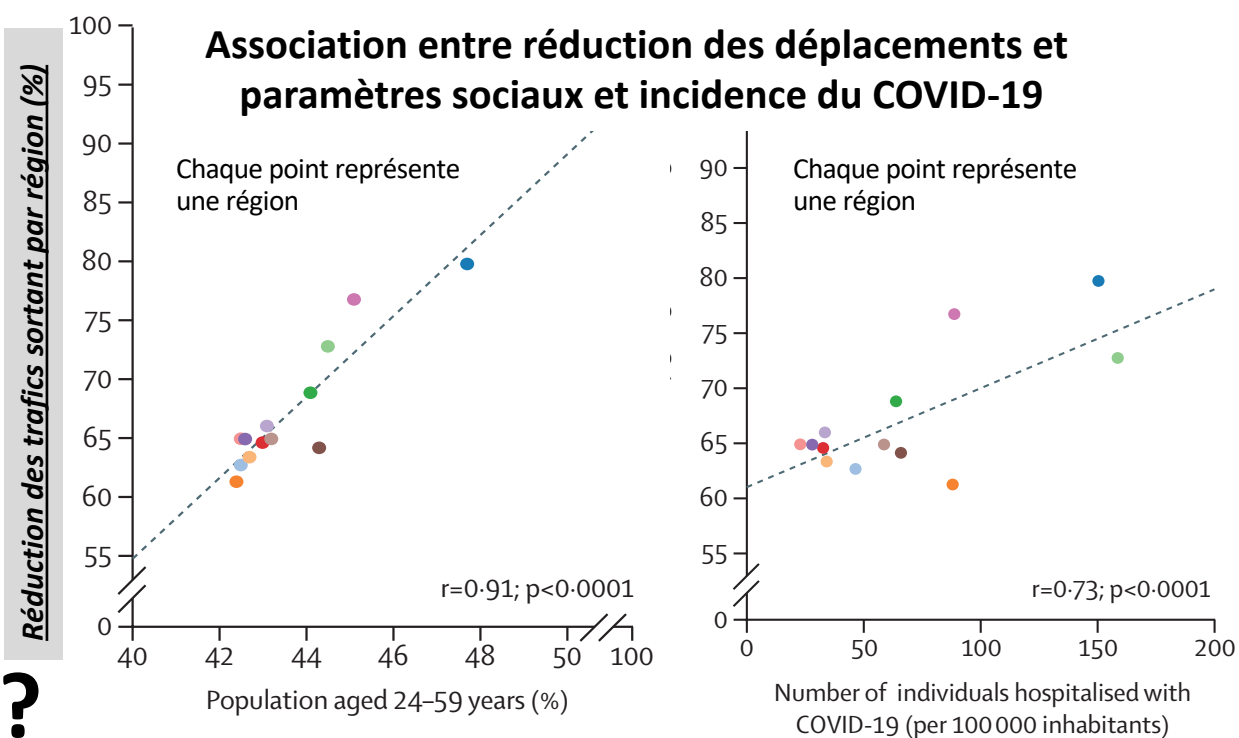
- Age de la population régional
- Nombre d'hospitalisations pour COVID



1. Impact mesurable des mesures de confinement sur les déplacements
2. Des paramètres socio-économiques et démographiques peuvent y être intégrés
3. Résultats comparables au sein des pays de l'UE.
4. L'évaluation des réductions de déplacement pourrait permettre l'ajustement des mesures de confinement.

Mais, le confinement **actuel**, avec un maintien de certaines activités dont le cadre scolaire pourrait il être associé à une moindre baisse des déplacements?

Est-ce applicable à la « seconde vague »?



Arrêts transp. en commun

-48 %

par rapport à la référence



Lieux de travail

-44 %

par rapport à la référence



Lieux de résidence

+20 %

par rapport à la référence



Ex: données de mobilité de Google au 30 Octobre

Octobre 2020: mise en ligne des statistiques de mobilité par **Google®** et **Apple®**

Algorithme différent, méthodes de mesures différentes.

Indicateur: Tendances de mobilités: Nombre de visiteurs passés par des lieux.

Période de référence: médiane en Janvier-Fev 2020.

Réduction des mobilités semble être moins importante

Donc, En France, l'utilisation des données de communications est possible, et nécessite des moyens puissants pour leur analyse.

Les effets du 1^{er} confinement sur les déplacements ont été mesurés et sont comparables dans la majorité des pays européens.

La mesure des déplacements et des télécommunications pour l'évaluation de l'impact du 2nd confinement doit encore être prudente.



Impact de la pandémie sur la santé mentale

HOW THE COVID-19 PANDEMIC HAS CHANGED OUR LIVES : A STUDY OF PSYCHOLOGICAL CORRELATES ACROSS 59 COUNTRIES

ALZUETA ET AL – J CLIN PSYCHOL - DOI: 10.1002/JCLP.23082

Analyse de l'impact de la pandémie et des restrictions sociales sur les symptômes anxiodépressifs dans une population adulte : risques démographiques, exposition à la Covid 19, confinement / quarantaine, changements de vie quotidienne induits par l'épidémie

Matériel et méthode:

6883 personnes de 59 nationalités, 19/04 au 3/05 recrutées par réseaux sociaux, mails pros

Questionnaire couvrant 4 domaines :

- Démographie
- Exposition Covid et changement de vie quotidienne selon EPII sur 21 items
- Intensité des mesures de distanciation physique
- Impact psychologique : dépression, anxiété et stress selon le DASS-21, GAD-7

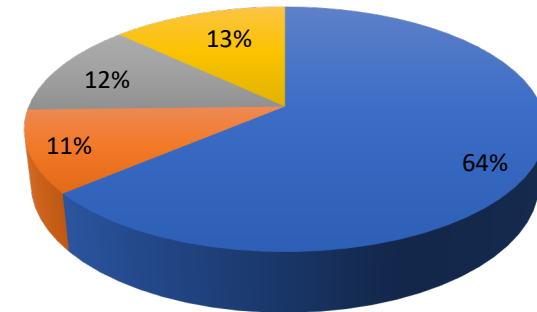
Régression logistique en 4 étapes :

- 1/ H vs F, âge, PIB, en couple ou non, en activité ou non, enfants ou non
- 2/ Exposition Covid
- 3/ Intensité du confinement
- 4/ impact de la pandémie sur la vie quotidienne

Exprimé en coefficient Beta : contribution relative de chaque variable indépendante à la prévision de la variable dépendante, élevé = accroissement important.

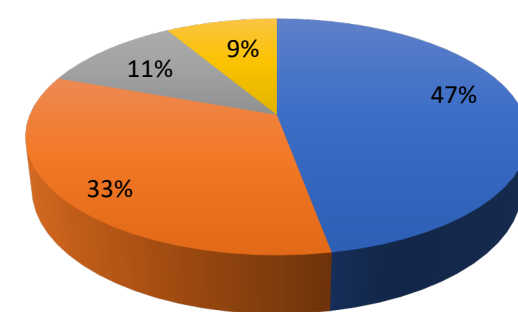
Symptômes dépressifs

■ Normal ■ Mild ■ Moderate ■ Severe and extremely severe



Symptômes anxieux

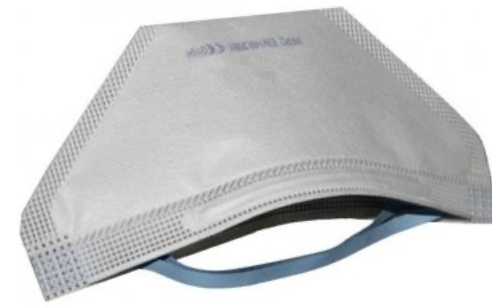
■ Minimal ■ Mild ■ Moderate ■ Severe



Etude en population générale
FDR d'anxiodépression : sexe féminin, jeune âge, célibataire
Pays à haut niveau économique : épidémie plus avancée au moment de l'étude → perception de la menace et de la sévérité de la Covid moins importante en Amérique latine et Caraïbes
Impact économique, social et sur l'activité professionnelle
Pas d'impact direct du confinement sur la dépression, discordant par rapport à la littérature
Pas de données sur l'état basal
Biais de recrutement (réseaux sociaux), surreprésentation féminine

Variable	% de « Oui » ou moyenne	Dépression		Anxiété	
		β	P	β	p
Homme	20,9	-.040	<.001	-.099	<.001
Age	42,3	-.143	<.001	-.162	<.001
Intensité distanciation	3,64	-.009	.444	.024	.042
Perte d'emploi	26,1%	-.019	.116	-.013	.262
Personne dépendante à la maison	16,4%	.035	.006	.046	<.001
Prenant en charge personnes infectées	5,4%	.007	.560	.015	.204
Séparation de la famille / amis	76,3%	.040	.001	.062	<.001
Haut PIB		.154	<.001	.094	<.001

Régressions multiples avec coefficient Beta de dépression et anxiété



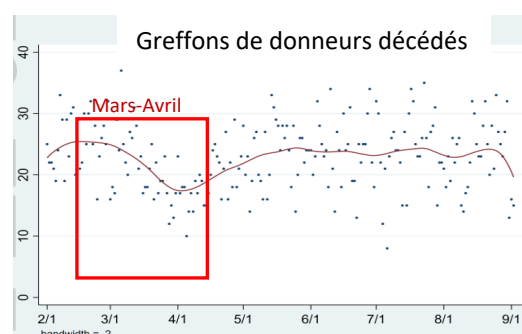
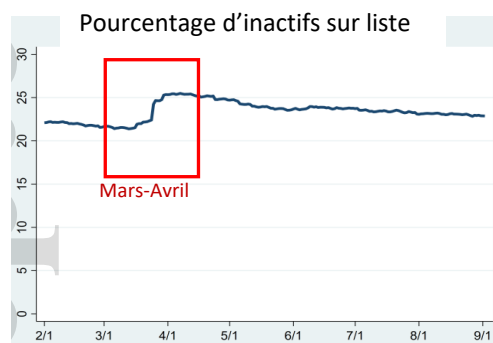
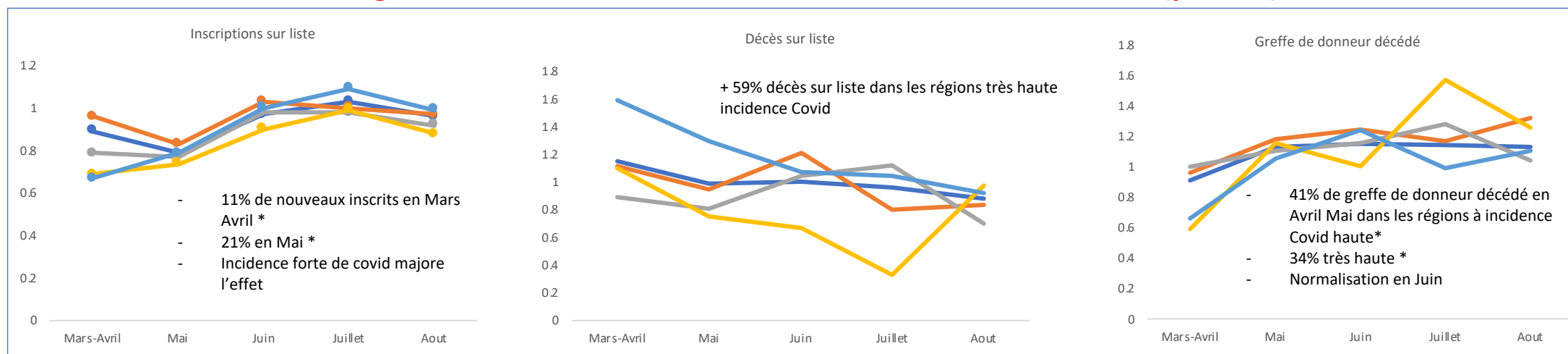
Retentissement de la pandémie sur l'activité de transplantation hépatique

LIVER TRANSPLANTATION IN THE UNITED STATES DURING THE COVID-19 PANDEMIC: NATIONAL AND CENTER-LEVEL RESPONSES

Strauss et al – Am J Transplant - doi.org/10.1111/ajt.16373

Mesurer l'impact de la Covid sur les inscriptions sur liste de transplantation hépatique, la mortalité sur liste et le nombre de transplantations USA, Mars-Aout 2020
Comparaison aux données de 2016-2020, stratifiées sur l'incidence de Covid **générale**, **basse**, **moyenne**, **haute** et **très haute**.

882 greffes réalisées contre 971 attendues : baisse de 9,2% (p<0,01)



Courbes lissées LOWESS population générale :

- **augmentation des inactifs sur liste fin Mars**
- **Diminution des greffes de donneur décédés jusqu'à mi Avril, normalisation mi Mai**

Impact de la Covid sur les différentes étapes d'un programme de transplantation d'autant plus important que son incidence augmente.

Diminution des programmes de TH voire fermeture pendant les pics épidémiques.

Cause des décès sur liste non décrite : Covid? Restriction d'accès aux soins?



COVID-19 et bactériémies en réanimation

COVID-19 et bactériémies en réanimation

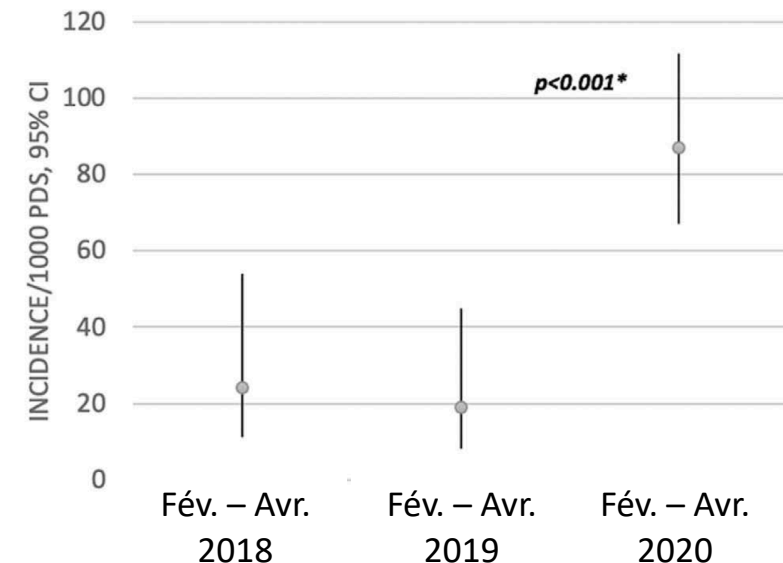
Bonazzetti et al., Critical Care Medicine. 2020. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004748>

Problématique: Ouverture dans l'urgence de 22 lits de réanimation, chambres doubles
Pénurie de matériel (gants) au début de l'épidémie
Risque majoré d'infections nosocomiales ?

Etude rétrospective observationnelle monocentrique
Patients COVID-19 hospitalisés > 48h en réanimation
CJP : fréquence cumulée de bactériémies nosocomiales (BN)

89 patients, SOFA médian = 9, 93,3% sous ventilation mécanique
93 épisodes de BN chez 60 patients (67,4%)
Porte d'entrée : cathéter central (30,1%), PAVM (14,0%), inconnue (55,9%).

Incidence des bactériémies selon l'année dans le même service



Majoration de la fréquence des bactériémies en période « COVID »

Episodes de bactériémie associés à des durées de séjour et de ventilation plus longues

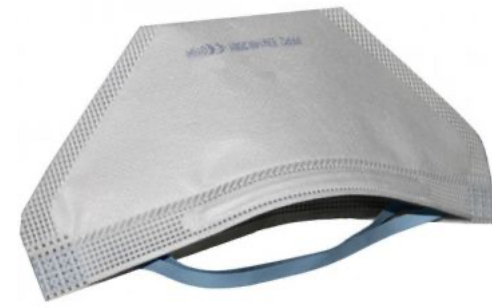
Limites : monocentrique, rétrospective, augmentation de la fréquence par rapport à 2018 et 2019 mais pas d'appariement sur la gravité (mortalité 49,4% pour 2020) ni sur la durée de séjour

Rôle propre du virus ou effet de l'ouverture de nouveaux lits dans l'urgence ?

Translocation digestive expliquant la prévalence des entérocoques ou transmission croisée ?

Micro-organismes	Identification, n (%)
Gram +	85 (72.6)
<i>E.faecium</i>	26 (22,2)
<i>E.faecalis</i>	26 (22,2)
Staphylocoque coag neg	24 (20.5)
<i>S.aureus</i>	7 (6)
Gram -	29 (24.8)
Entérobactéries	19 (16.2)
Enterobacter spp.	6 (5.1)
<i>P.aeruginosa</i>	2 (1.7)
<i>S.maltophilia</i>	1 (0.8)
<i>A.baumannii</i>	1 (0.8)
Levures	3 (2,6)

Fréquence des micro-organismes identifiés



Les thérapeutiques: Immunothérapie et Fiches récapitulatives

Immunothérapie pour COVID-19 : état des lieux

Nature Biotechnology volume 38, pages 1242–1252 (2020)

Quelles cibles moléculaires ?

- Protéine S et son domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2
- Car les anticorps les ciblant empêchent le virus de se lier aux récepteurs ACE-2 et ainsi bloquent l'entrée du virus dans la cellule
- La protéine S se trouve aussi à la surface des cellules infectées, les anticorps monoclonaux (mAbs) qui ont une région Fc adéquate vont alors servir de tag pour faciliter la réponse immune cytotoxique

Pour qui ?

Traitement



Forme légère à modérée

Prophylaxie



Professionnels de santé



Groupes à haut risque



Cas contact

Processus de développement :

- 1- Screening des lymphocytes B de patients guéris pour identifier des mAbs ciblant la protéine S et son domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2
- 2- Identification des mAbs neutralisants
- 3- Caractérisation in vitro (étude structurelle et fonctionnelle)
- 4- Études animales, dose-réponse en prophylactique et en thérapeutique
- 5- Essai clinique

>> long et couteux, marché dominé par l'oncologie, peu d'exemples pour les maladies virales car pas assez rentable...

Immunothérapie pour COVID-19 : état des lieux

Nature Biotechnology volume 38, pages1242–1252(2020)

Actuellement 14 anticorps ou cocktails d'anticorps monoclonaux (mAbs) ciblant des protéines du SARS-CoV-2 sont en cours d'essai clinique, aussi bien en prophylaxie que comme traitement; 150 autres sont en phase préclinique.

3 mAbs en phase 3 :

Sponsor	Product	Clinical stage	Trial ID	Study	
Regeneron/NIAID	REGN-COV2 (REGN10933 + REGN10987; human IgG1 mAbs targeting S protein epitope)	Phase 2/3	NCT04452318	2,000 healthy adults with infected people in household	Prophylaxie
Regeneron/NIAID	REGN-COV2	Phase 2/3	NCT04426695	2,970 hospitalized adults with COVID-19	TTT, forme sévères
Regeneron/NIAID	REGN-COV2	Phase 1/2	NCT04425629	2,104 ambulatory patients with COVID-19	
AbCellera/Eli Lilly/NIH	LY3819253 or LY3819253 + LY3832479 (human IgG1 mAbs targeting S protein epitope)	Phase 3	NCT04427501	800 patients with mild to moderate COVID-19	TTT, forme légères
AbCellera/Eli Lilly/NIH	LY3819253 or LY3819253 + LY3832479	Phase 3	NCT04497987	2,400 healthy staff or residents of skilled nursing facilities	Prophylaxie
AbCellera/Eli Lilly/NIH	LY3819253 versus remdesivir (small-molecule nucleotide analog antiviral that blocks viral RNA polymerase)	Phase 3	NCT04501978	10,000 hospitalized patients	TTT, forme sévères
Vir Biotechnology/GlaxoSmithKline	VIR-7831/GSK4182136 (human IgG1 mAb targeting S protein epitope)	Phase 3	NCT04545060	1,360 non-hospitalized patients with COVID-19 at high risk	TTT, forme légères

Thérapeutiques: Fiche récapitulative 1

Warning: Cet article n'est qu'un récapitulatif des preuves existantes avec un lien vers les sources, en aucun cas une recommandation ou une prise de position.

Seule la Dexaméthasone rentre dans les recommandations du HCSP

Médicament	Résultats	Posologie	Timing	Sources
Dexaméthasone	Diminution Mortalité J28 notamment chez patients les plus graves (VM ou O2) Diminution du recours à la ventilation mécanique	6mg/j	Pendant 10 jours. Il semble qu'une administration après 7 jours du début des symptômes soit la plus bénéfique.	<i>The RECOVERY Collaborative Group, NEJM, Juillet 2020.</i> <i>The WHO REACT Working group Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. September 2020</i>
Remdesivir	Incertitude concernant le traitement. Beigel et al: Diminution de 5 jours du temps avant guérison en prenant toutes les formes. Semble moins efficace sur les formes graves : VNI, OHD, IOT, ECMO. Spinner et al: Pas de différence cliniquement relevante sur l'évolution clinique dans les formes modérées.	200mg à J1 Puis 100mg/j pendant 5 ou 10 jours.	Début dans les 10 jours après le début des symptômes. 5 ou 10 jours de traitement pas de différence dans les formes modérées (Simple 2, Goldmann NEJM).	<i>Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report, Beigel et al., NEJM. 2020.</i> <i>Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial, Spinner et al, JAMA 2020</i>
Lopinavir-Ritonavir	Pas de différence sur la mortalité à J28, ni sur le recours à la ventilation mécanique	Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg x 2/jour voie entérale : 10 jours.	Dès admission	<i>Lopinavir–ritonavir (Kaletra®) in patients admitted to hospital with COVID-19, RECOVERY study Group, Lancet 2020</i>

Thérapeutiques: Fiche récapitulative 2

Médicament	Résultats	Posologie	Timing	Sources
Hydroxychloroquine	Pas de bénéfice sur la survie des patients hospitalisés pour COVID-19	800mg à H0 et H6 puis 400mg/12h 9 jours	Tous patients hospitalisés pour COVID-19, administré dès randomisation	<i>Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19, RECOVERY study group, NEJM octobre 2020, DOI 10.1056/NEJMoa2022926</i> <i>Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis – Fiolet et al. – CMI 08/2020</i>
Azithromycine	Pas de différence sur état clinique des patients à J15 Pas de différence de mortalité à J28 Attention association HCQ + Azithromycine potentielle toxicité	500mg/j pendant 10 jours	Donnée dans les 14 premiers jours des symptômes	<i>Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil, Furtado et al., Lancet 2020</i> <i>Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis – Fiolet et al. – CMI 08/2020</i>
Plasma thérapeutique	NS mortalité ou évolution vers forme grave dans la COVID-19 de gravité modérée			<i>Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial), Agarwal et al, BMJ, Oct 2020</i>

Thérapeutiques: Fiche récapitulative 3

Médicament	Résultats	Posologie	Timing	Sources
Anti-IL6: Tocilizumab	<p>Pas d'effet sur le risque d'intubation ou de décès à J28, pas d'effet sur la progression de la maladie (BACC Bay)</p> <p>Effet sur un critère composite Décès + ONHD + VNI + VM à J14 (CORIMIUNO)</p>	8mg/kg J1 +/- 400mg à J3	J1 +/- J3	<p><i>Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial</i> CORIMUNO-19 Collaborative Group, <i>JAMA Intern Med</i>, October 2020.</p> <p><i>Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19, BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators, NEJM</i> 21 October 2020,</p>
Ac monoclonaux spécifiques du SARS-CoV-2 (ex: LY-CoV555)	<p>Analyse intermédiaire d'une étude de phase II randomisée pour les formes modérées de COVID-19: Ac monoclonal LY-CoV555 est associé à une réduction du taux d'hospitalisation</p>			<p><i>SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19, Chen et al, NEJM</i> October 2020</p>
Immunothérapie par anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL1: Anakinra	<p>29/10/2020 Arrêt des essais par l'ANSM évaluant l'Anakinra au cours de la COVID-19.</p>			<p><i>ANACONDA COVID-19 Suspension des inclusions en France dans les essais cliniques évaluant l'Anakinra dans la prise en charge de la COVID-19- ANSM Point d'information</i> 29/10/2020</p> <p><i>Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Huet et al. Lancet rheumatology</i>, May 2020</p>



Le Masque et la plume

revient avec une équipe élargie pour vous proposer des mises à jour sur la COVID-19.

Numéro hebdomadaire le Samedi.

Prochain numéro le

14
11,2020

Adressez-nous vos remarques, commentaires, photos: cyril.quemeneur@aphp.fr