

# BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales  
du Grand-Duché de Luxembourg

 <p><b>PRINTING OSSA</b> 46, rue Gabriel Lippmann L-6947 NIEDERANVEN Tél. 45 47 03-1 · Fax 45 47 04</p>	<p><b>BON A TIRER</b></p> <p>Le client se reconnaît exclusivement responsable de toute faute d'orthographe figurant sur l'épreuve dont il déclare avoir vérifié le texte, la disposition et la teneur.</p> <p>3ème épreuve du 11.01.2021</p> <p>Date _____ Signature _____</p>
--	--

2

---

2020



**Bulletin de la Société des Sciences Médicales  
du Grand-Duché de Luxembourg**  
Publié sous la direction du Conseil d'Administration  
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales  
de l'Institut Grand-Ducal

**Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales :**

Président : Prof. Guy Berchem  
Vice-président : Prof. Robert Wennig  
Secrétaire général : Dr. Marc Keipes  
Trésorier : Dr. Laurent Meyers  
Membres : Prof. Mario Dicato, Dr. Pascal Burg, Prof. Dirk Droste, Dr. Carine Federspiel, Dr Anik Sax, Prof. Charles Pull, Dr. Marc Rosch, Dr. Serge Losch  
Présidents honoraires : Prof. Mario Dicato et Prof. Henri Metz

**Bulletin de la Société des Sciences Médicales :**

Administration : Dr. Marc Keipes, Secrétaire général  
Dr. Pascal Burg, Assistant au secrétaire  
GesondheitsZentrum 44, rue d'Anvers  
L- 1130 Luxembourg  
Tél. : +352 28 88 63 63 Fax : +352 28 88 49 49  
E- mail : marc.keipes@hopitauxschuman.lu

Rédaction : Prof. Guy Berchem  
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg  
E-mail : berchem.guy@chl.lu

Dr. Anik Sax  
24, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg  
E-mail : anik.sax@gmail.com

Copyright 2020 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression : Printing OSSA



# Sommaire

- Évolution de la pandémie Covid-19 au Luxembourg de mars à novembre 2020  
*Marcel Kramer* 9
- Die Coronakrise in Echtzeit erleben  
*Pierre Weimerskirch* 31
- Pandémie Covid19 : défis et perspectives pour la médecine générale  
*Cercle des médecins généralistes (CMG)* 35
- Lessons learned from COVID-19 lockdown for cancer care: a nationwide survey of oncologists in Luxembourg  
*C. Backes, V. Moran, G. Berchem, N. Goncharenko, S. Rauh, C. Magalhaes, M. Suhrcke, L. Huiart, S. Couffignal, G. Vogin et M. Untereiner* 39
- Le sport de santé face à la crise du COVID-19  
*Charles Delagardelle et Alexis Lion* 63
- Thrombose massive sous-choriale ayant entraîné un retard de croissance intrautérin sévère à 20 semaines d'aménorrhée chez une patiente présentant un utérus unicorne : case report  
*Delphine Dewolf, Amélie Lourtie, Didier Van Wymersch et Maia Delaine* 71



# Évolution de la pandémie Covid-19 au Luxembourg de mars à novembre 2020

Marcel Kramer

Directeur du Lycée classique de Diekirch,  
1, rue Grand-Duc Jean ; L-9147 Luxembourg, [marcel.kramer.lux@gmail.com](mailto:marcel.kramer.lux@gmail.com)

## Introduction

Fin novembre 2019, une série de pneumonies de type virale émerge dans la province de Hubei en Chine. Le 7 janvier 2020, les autorités chinoises confirment qu'un nouveau virus en est responsable. Ce virus sera baptisé SARS-Cov-2, et sera communément appelé le coronavirus. La maladie infectieuse respiratoire causée par ce nouveau pathogène est appelée le Covid-19. La maladie cause une épidémie en Chine, qui y atteint son pic vers la fin février, et qui se propage à travers le monde entier. Début mars 2020, la *WHO* qualifie le Covid-19 comme pandémie.

Au Luxembourg, le premier cas fut détecté le 29 février, le premier patient décède le 13 mars. Cet article essaie de donner une vue globale sur l'évolution de la pandémie Covid-19 au Luxembourg du mois de mars au mois de novembre 2020 et de discuter la pertinence des indicateurs les plus importants pour les décideurs.

## Le modèle

Depuis début mars, je publie régulièrement sur les réseaux sociaux des graphiques en essayant de mettre ces graphiques et les données disponibles dans un contexte scientifique.

Pour suivre l'évolution du nombre de personnes infectées, hospitalisées ou décédées au Luxembourg, j'utilise depuis le mois d'avril un modèle SEIR modifié. Ce type de modèle est largement utilisé pour décrire toutes sortes d'épidémies. Le premier modèle du genre a été proposé en 1927 par Kermack et McKendrick<sup>1</sup> pour expliquer l'évolution du nombre de malades lors des épidémies comme la peste Londres (1665) ou à Bombay (1906).

Le groupe *Research Luxembourg Covid-19 Task Force*, utilise un modèle appelé « agent based »<sup>2</sup>. Dans ce genre de modèle on simule la population entière et chaque « agent » est placé individuellement dans un sous-groupe à partir duquel il évolue selon les règles du modèle. Ceci permet évidemment de faire des simulations plus précises, puisque l'on peut agir sur plus de paramètres et même modéliser différents

types de contacts entre les agents (p.ex contacts à l'école, au lieu de travail, etc). Ne disposant ni des ressources, ni des informations nécessaires, il ne m'a pas été possible d'implémenter ce genre de modèle plus sophistiqué.

Le schéma suivant visualise le modèle utilisé, appelé dans la suite *SEIHCDR*. La lettre *d* représente le jour comme unité de temps.

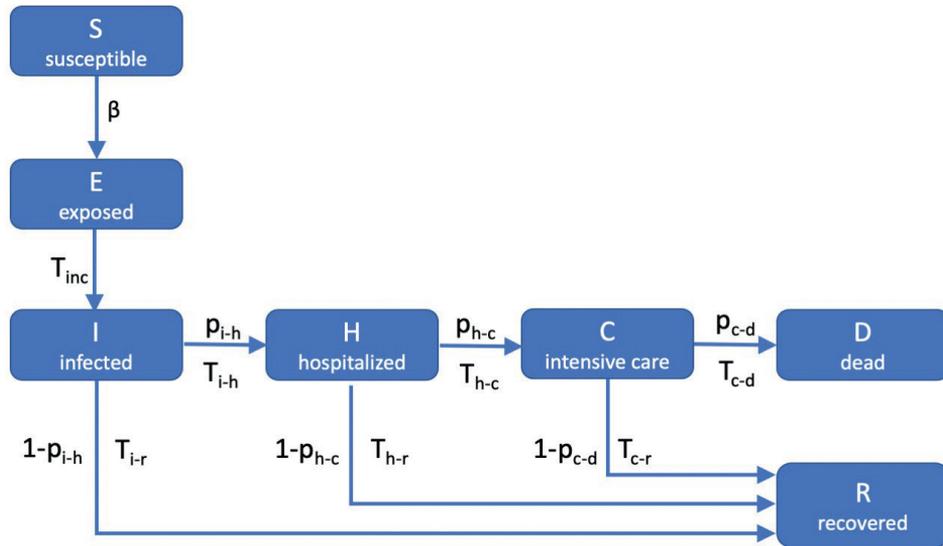


figure 1 : Modèle SEIHCDR

Au départ de l'épidémie ( $t=0$ ) toute la population luxembourgeoise  $N$  appartient au groupe des personnes susceptibles d'être infectées par le coronavirus. Ainsi au début de la simulation, on a  $S(t=0) = S_0 = N = 620\,000$  personnes.  $S(t)$  représente donc le nombre de personnes susceptibles de s'infecter avec le virus à l'instant  $t$ . L'intervalle de temps utilisé est une journée, notée  $d$ . Au cours d'une journée, une personne susceptible a une probabilité  $\beta$  d'être exposée au virus, et de passer dans le groupe  $E$  des personnes exposées au virus. La variable  $\beta$  est appelée *taux de transmission*. Les personnes du groupe  $E$  deviennent infectieuses après un intervalle de temps  $T_{inc}$ , correspondant aux temps d'incubation. Pour ces personnes infectieuses, il y a maintenant deux possibilités :

- La personne devient tellement malade qu'elle doit être hospitalisée (groupe  $H$ ). En moyenne la proportion de personnes infectieuses qui doivent être hospitalisées après  $T_{i-h}$  jours est exprimée par le taux  $p_{i-h}$ , un nombre compris entre 0 et 1.
- La personne n'a que de légers symptômes et est considérée comme rétablie (groupe  $R$ ) après un intervalle de temps  $T_{i-h}$ . Le taux de ces personnes est de  $1-p_{i-h}$ .

Les personnes hospitalisées peuvent soit passer aux soins intensifs (groupe *C*), soit quitter l'hôpital et sont alors considérées comme rétablies. Finalement une personne admise aux soins intensif peut soit mourir (groupe *D*), soit guérir (groupe *R*).

On constate que le modèle utilise un taux ainsi qu'un intervalle de temps pour chaque passage d'une catégorie à une autre.

Les intervalles de temps utilisés sont en principe connus, ce sont des données médicales observées. Les différents taux par contre sont calculés par le modèle pour correspondre le mieux possible aux nombre de personnes infectées, hospitalisées, etc.

Ce modèle a plusieurs limitations : ainsi, le modèle ne tient pas compte des personnes asymptomatiques respectivement non testées, que l'on estime actuellement à environ 40%<sup>3</sup>. En fait, le groupe *I* correspond aux personnes testées positives au coronavirus. Le modèle ne tient pas non plus compte de l'âge des personnes infectées. En réalité, le taux  $p_{i-h}$  des personnes hospitalisées qui nécessiteront des soins intensifs dépend de l'âge des patients, mais le modèle ne fait pas cette distinction et utilise une valeur fixe. Finalement, le modèle ignore que des personnes malades puissent mourir sans être passées aux soins intensifs. Cela était pourtant le cas lors de la première vague en mars/avril : en fait seulement 66% des personnes sont décédées à l'hôpital (situation au 8 juin).

Finalement, le modèle *SEIHCDR* utilisé suppose une évolution « régulière » de l'épidémie : chaque personne susceptible a la même probabilité de s'infecter (caractérisée par la variable  $\beta$ ) et ainsi chaque personne infectée est à l'origine du même nombre moyen de cas secondaires. Or en réalité, tel ne semble pas être le cas : comme ses cousins CoV-SARS et CoV-MERS, la propagation du virus CoV-SARS-2 se fait surtout par des évènements de super-propagation (en anglais : *superspreader events*). Un exemple connu est celui de la « patiente-31 », une femme sud-coréenne de Deagu qui à elle seule est à l'origine de 5016 cas secondaires, tous en relation avec l'église Shincheonenji<sup>4</sup>. Cette caractéristique est décrite en épidémiologie par le « paramètre de dispersion ». Elle représente la variation de la transmission du coronavirus parmi les personnes infectées. Une étude de Endo, Akira et al<sup>5</sup> estime que 80% de cas secondaires peuvent être retracés à seulement environ 10% de personnes infectées.

Le modèle utilisé ne tient donc pas compte de ce paramètre de dispersion et utilise en quelque sorte une moyenne. D'ailleurs le fameux nombre de reproduction  $R_t$  possède le même inconvénient en faisant la moyenne sur toute la population (voir ci-dessous).

Revenons maintenant au modèle *SEIHCDR* utilisé pour la création des graphiques et des interprétations des pages suivantes. Pour les simulations j'utilise des programmes écrits en *Python*, les graphiques sont faits avec le logiciel Excel.

Comme indiqué plus haut, le modèle utilise des paramètres cliniques fixes et calcule les taux variable. Voici les paramètres cliniques utilisés par le modèle *SEIHCDR* :

- $T_{inc} = 5.5 \text{ d}^6$
- $T_{i-h} = 4 \text{ d}$
- $T_{h-c} = 4 \text{ d}$
- $T_{h-r} = 8 \text{ d}$
- $T_{c-d} = 7 \text{ d}$
- $T_{c-r} = 21 \text{ d}$
- $T_{i-r} = 12 \text{ d}$

Ces valeurs sont proches et compatibles avec celles utilisées dans le modèle de la *Research Luxembourg Covid-19 Task Force*<sup>7</sup>, du *Corona-Steckbrief du RKI*<sup>8</sup> ou celles utilisées dans plusieurs publications utilisant des modèles analogues<sup>9,10</sup>.

Malheureusement, le gouvernement luxembourgeois ne publie pas ces données, et une convention entre l'université uni.lu et le gouvernement empêche les scientifiques de partager ces informations. Pour vérifier que les résultats du modèle *SEIHCDR* sont robustes par rapport à des variations des paramètres utilisés, j'ai lancé plusieurs simulations en faisant varier les paramètres cliniques de -2 à 2 jours. Les taux ainsi calculés changent seulement légèrement, sans pourtant modifier fondamentalement les résultats discutés.

## Évolution des cas positifs

Regardons maintenant l'évolution des infections, hospitalisations et décès au Luxembourg.

La figure 2 montre l'évolution des cas positifs depuis début mars 2020. Ce graphique contient uniquement les données des résidents. En fait, depuis le 27 août, le ministère de la santé a changé, d'un jour à l'autre, sans l'avoir annoncé préalablement, les données publiées : au lieu de retenir les données de toute personne testée au Luxembourg, les frontaliers furent retirés des statistiques et depuis fin août, juste les résidents apparaissent dans ces statistiques. La raison pour ce changement est facile à comprendre : en fait le RKI avait fixé un seuil de 50 infections par 100000 habitants pour déclarer une région comme « zone à risque ». Le Luxembourg était ainsi pénalisé du fait de compter les frontaliers dans les statistiques journalières et du fait de tester beaucoup plus que nos pays voisins.

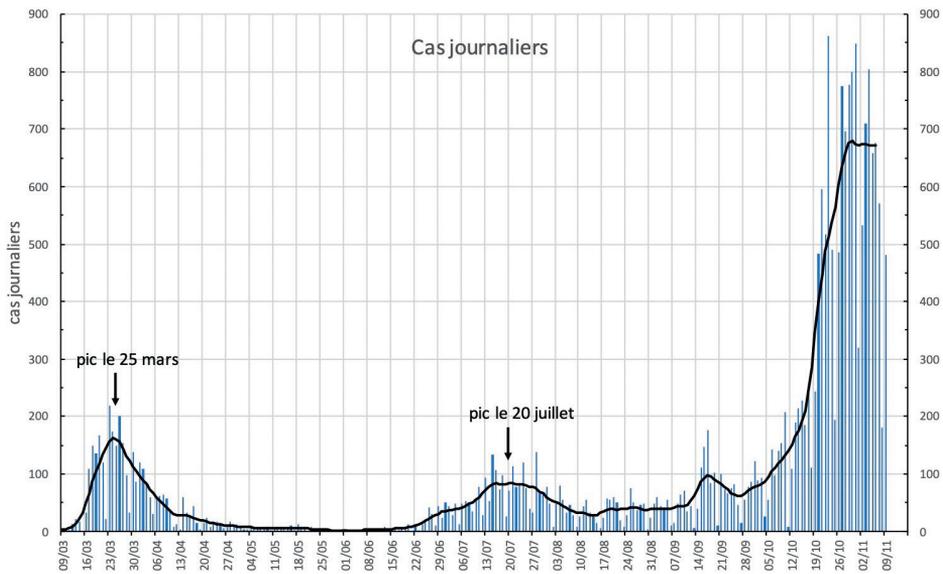


figure 2: nombre de cas positifs journaliers

Sur la figure, on distingue la première vague qui a commencé début mars, pour se terminer en mi-mai. Attendue seulement pour l'automne, une deuxième vaguelette a surpris notre pays en démarrant juste après la fête nationale du 23 juin et a mené à un plateau d'une cinquantaine de cas journaliers à travers le mois d'août. L'augmentation des cas à la mi-septembre, avec un niveau consécutif élevé, est probablement dû aux retours des vacances. Depuis début octobre nous assistons au Luxembourg, comme dans nos pays voisins à la véritable deuxième vague avec des pics journaliers au-dessus de 800 cas, qui semble se stabiliser à un niveau élevé au moment de l'écriture de cet article (début novembre).

La ligne noire représente le nombre des cas journaliers calculé par le modèle, en ajustant le taux de transmission  $\beta$ .

## Hospitalisations et décès

Il est clair que seul le nombre de personnes testées positif ne donne pas un aperçu suffisamment précis de la pandémie. Le taux de positivité, le nombre de reproduction, la stratégie de test, la situation dans les hôpitaux et le nombre de personnes décédées sont d'autres indicateurs, qui, considérés tous ensemble, donnent un aperçu plus complet de la situation épidémiologique. Ces différentes facettes seront donc discutées dans la suite.

La figure 2 montre le nombre de personnes à l'hôpital, en soins intensifs et le nombre cumulé de personnes décédées. Début octobre, sans explication aucune,

les nombres des hospitalisations en mars et en avril furent révisées à la baisse : le pic de 197 hospitalisations, a été ramené à 174 hospitalisations. Bien qu’il soit absolument normal que des données sont révisées et modifiées pour les quelques jours ou la semaine précédente, le faire après 6 mois sans aucune communication me semble pourtant incompréhensible. Cette manière de procéder risque de saper la confiance de la population, qui pourrait soupçonner les autorités de manipuler les statistiques. De surcroît, les courbes des soins intensifs publiées par la *Santé* incluent toujours les 10 patients du Grand-Est qui étaient soignés aux Luxembourg, une inconséquence gênante.

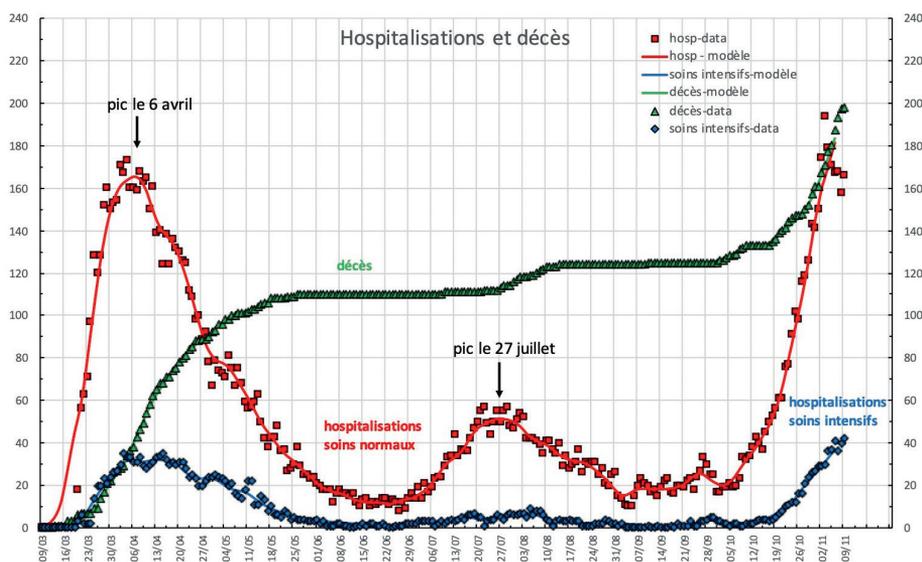


Figure 3: hospitalisations, soins intensifs et décès (cumulatif)

En comparant les positions des pics sur les figures 2 et 3, on constate le décalage maintenant bien connu entre l’augmentation des cas et celui des hospitalisations. Le pic des cas positifs de la première vague se situe aux environs du 25 mars, celui des hospitalisations autour du 6 avril – donc environ 14 jours plus tard. Pour la deuxième vague, le pic des cas positifs avance celui des hospitalisations d’une semaine environ. Ce dernier résultat n’est pas surprenant, car l’intervalle moyen entre apparition de symptômes et hospitalisation vaut environ 4 jours. On peut supposer que pour la première vague, beaucoup de personnes sont passées à l’hôpital sans avoir été testées préalablement, puisque la disponibilité des tests était encore assez faible à ce moment-là. Cet argument est renforcé par le fait que pour la première vague, le pic des personnes aux soins intensifs se trouve pratiquement à la même date que celui des hospitalisations. Ceci est inattendu, car là aussi on aurait pu s’attendre à un décalage d’environ une semaine au moins. Tout ceci indique que les hôpitaux étaient confrontés à une maladie inconnue et que l’on se situait vraiment dans une situation d’urgence.

Examinons maintenant la hauteur des pics. On voit clairement la différence entre la première vague et les vaguelettes de juillet/août et celle qui a commencé en septembre. Les maxima de 35 personnes en soins intensifs, de 174 personnes hospitalisées et environ 100 personnes décédées montrent que la situation en mars/avril était critique. Début novembre, suite à une croissance inquiétante des cas positifs, on a dépassé les pics atteints début avril en soins normaux et en soins intensifs. La situation dans les hôpitaux a pourtant changé considérablement : l'équipement est meilleur, le virus est mieux connu et des premiers traitements sont désormais possibles. Au moment d'écrire cet article, il semble que la croissance fulminante des hospitalisations du mois d'octobre soit arrêtée et qu'on soit passé à une certaine stabilisation.

On a beaucoup discuté de l'utilité du *lockdown* complet, qui fut décrété au Luxembourg le 16 mars. En utilisant le modèle *SEIHCDR*, on peut estimer ce qui se serait passé, si le virus avait pu se propager de manière incontrôlée pendant quelques journées de plus. Pour cela, il suffit de maintenir dans la simulation le taux de transmission constant pendant quelques jours d'attente. La figure 4 montre le changement de la situation au Luxembourg avec un *lockdown* qui aurait eu lieu quatre jours plus tard :

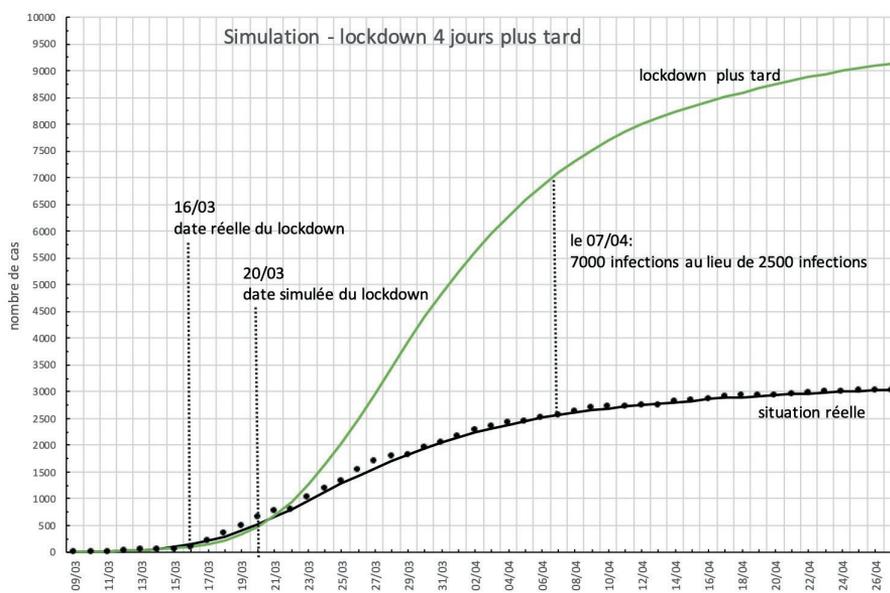


Figure 4: lockdown retardé de 4 jours

Le fait qu'au début de l'épidémie, le nombre d'infectés monte de manière exponentielle a comme conséquence que chaque journée compte énormément. Sur la figure 4, on voit qu'en maintenant ce taux de transmission élevé pendant 4 jours supplémentaires, on aurait eu le 7 avril 7000 infections au lieu des 2500 infections réelles. Il est difficile de prévoir l'effet sur les hospitalisations ou décès, mais en

appliquant une simple proportionnalité, on peut estimer que plus que 500 personnes auraient été hospitalisées, environ 90 personnes en soins intensifs et qu'environ 300 personnes seraient décédées. Ainsi, une réaction tardive de quelques jours seulement aurait eu comme conséquence l'occupation de tous les lits en soins intensifs et un effondrement possible du système de santé. Une modélisation de l'université de Columbia<sup>11</sup> a d'ailleurs trouvé des résultats analogues pour les États-Unis, à savoir une diminution de 54% de décès, si des mesures de distanciation auraient été implémentées une semaine plus tôt aux États-Unis. Sans exagération, on peut conclure que la réaction rapide de notre gouvernement a évité une saturation de nos hôpitaux et a ainsi sauvé beaucoup de vies humaines.

## Évolution des paramètres

La figure 5 montre l'évolution du taux de transmission  $\beta$  en fonction du temps.

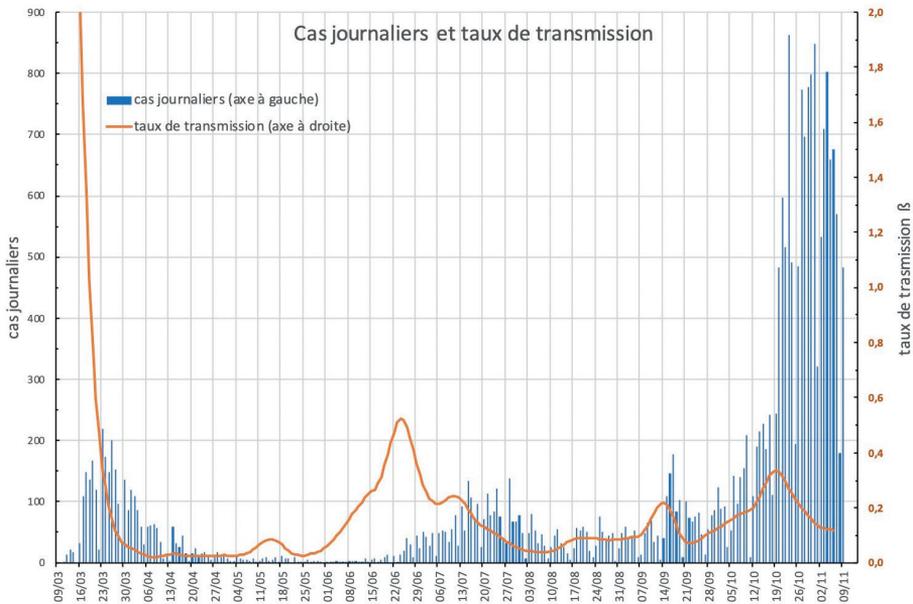


Figure 5: Taux de transmission en fonction du temps

On constate que le taux de transmission était très élevé au début de la pandémie au mois de mars. C'est d'une part un artéfact du modèle qui doit rendre compte d'une augmentation très rapide du nombre de cas positifs, mais aussi du fait qu'en début mars, il n'y avait pas encore de restrictions du tout et que le virus pouvait donc pratiquement circuler librement.

Les augmentations et diminutions du taux de transmissions précèdent toujours celles des cas journaliers de plusieurs jours. Cet effet s'explique par la période d'incubation, qui fait qu'il y a toujours un délai entre les actions entreprises et

leurs effets sur la situation épidémiologique. Le taux de transmission n'est pas une constante caractéristique du virus : les restrictions décidées par le gouvernement et le comportement de la population influencent la valeur de ce paramètre. Ainsi on constate que déjà à partir du 12 ou 13 mars, le taux de transmission commence à diminuer. Cette diminution a donc eu lieu avant la décision du *lockdown* (16 mars). Le nombre de reproduction  $R$  présente d'ailleurs le même comportement (cf. chapitre 7). L'explication est simple : le comportement de la population avait déjà changé début mars. En fait, déjà avant le *lockdown* total de l'Italie prononcé le 10 mars, la plupart des personnes commençaient à appliquer une distanciation physique, on ne se donnait plus la bise, on ne se serait plus la main, et les événements de masse furent déjà évités. Ceci faisait en sorte que le virus ne pouvait plus se propager de manière incontrôlée, et le taux de transmission baissait par conséquent déjà avant le *lockdown* luxembourgeois.

On constate aussi qu'au mois de mars, le taux de transmission diminuait beaucoup plus vite que par exemple en juillet (2<sup>e</sup> vague). C'est un effet clair du *lockdown* dur, qui a eu comme conséquence une diminution conséquente et rapide des contacts et donc de la transmissibilité du virus.

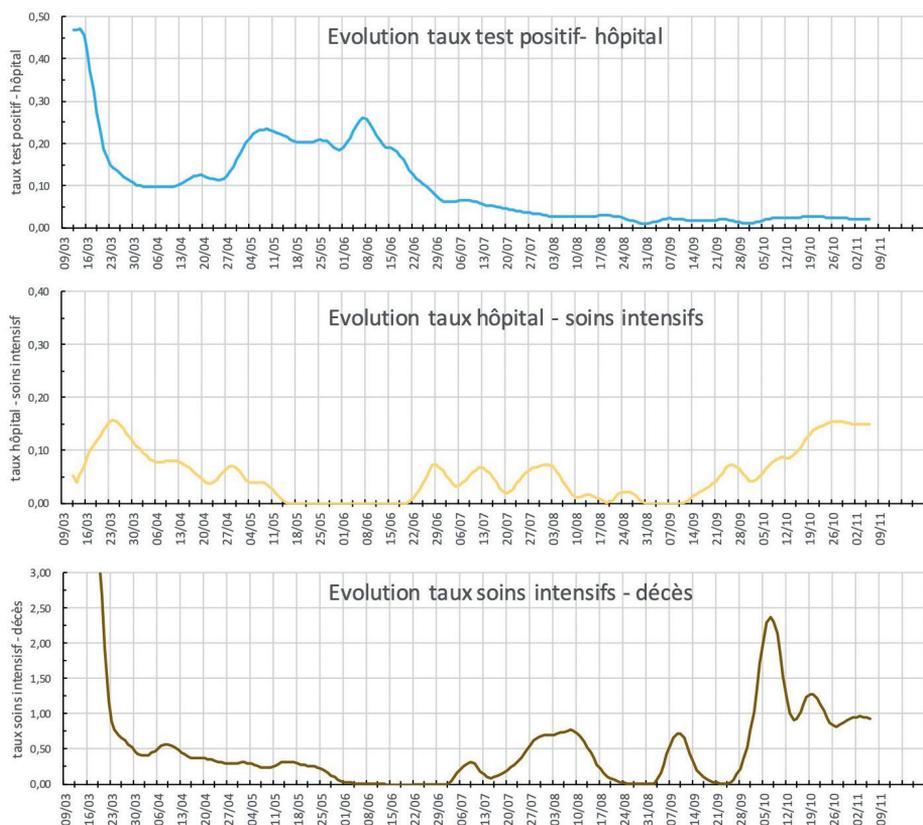


Figure 6: Différents taux calculés par le modèle

La figure 5 indique l'évolution des autres taux calculés par le modèle. La courbe bleue montre le taux des personnes hospitalisées. On constate qu'à partir du mois de juin, ce taux diminue considérablement et reste assez constant ensuite. Ceci est évidemment lié à la stratégie de test. Avec le démarrage du *large scale testing*, beaucoup de personnes asymptomatiques ont pu être détecté, ce qui a diminué le pourcentage de personnes positives admises à l'hôpital. La structure d'âge des personnes infectées joue aussi un rôle.

La courbe jaune montre l'évolution du taux de passage des personnes hospitalisées aux soins intensifs. On remarque que ce taux a augmenté de nouveau depuis la mi-septembre, ce qui est dû à l'augmentation de l'âge des personnes hospitalisées (cf. chapitre 8 : La structure d'âge).

La courbe brune montre le taux des décès des personnes en soins intensifs. On voit qu'au début de la pandémie, un pourcentage élevé de personnes en soins intensifs décédaient, et que ce taux a ensuite diminué. À partir de la mi-septembre, ce taux a de nouveau augmenté considérablement et il faut malheureusement de nouveau constater qu'un pourcentage très élevé des personnes admis en soins intensifs décèdent. On constate que le taux calculé par le modèle peut être supérieur à 1. Ceci est dû à une limitation du modèle utilisé et d'un manque d'informations. En fait, pour le modèle, chaque patient qui meurt a d'abord été hospitalisé, puis passe aux soins intensifs, puis décède. Or tel n'est souvent pas le cas : des patients meurent dans des maisons de soins, ou meurent sans être passés aux soins intensifs. Comme ces informations ne sont pas disponibles publiquement, le modèle ne peut pas en tenir compte et fournit ainsi des valeurs supérieures à 1 pour ce taux.

Début juin, le gouvernement communiquait encore le nombre total de personnes hospitalisées, à savoir 962 personnes au 8 juin. Sur ces 962 personnes 73 personnes sont décédées à l'hôpital, ce qui correspond à un taux de 7%. En fait, ce taux devrait être plus haut (probablement proche de 10%), car il ne tient pas compte des environ 35 personnes qui sont décédées ailleurs – par exemple dans leur maison de soin ou à domicile. Aujourd'hui, ces taux sont beaucoup plus bas. Comme le gouvernement ne publie plus le nombre total de personnes hospitalisées, cette donnée est estimée à travers le modèle, qui calcule environ 250 patients dans ce groupe entre début juillet et la mi-août. Parmi ces 250 patients, 14 sont décédées, ce qui donne un taux de 5,6%.

Il y a deux explications pour cette diminution des taux : premièrement, les soins se sont améliorés ces derniers mois. La maladie est mieux connue, et les patients peuvent être mieux soignés qu'auparavant, ce qui augmente leur chance de survie, et baisse donc les deux taux. La deuxième raison est sans doute la structure d'âge différente. La moyenne d'âge des personnes infectées a diminué, d'où une décroissance des taux d'hospitalisation et des décès (cf. chapitre 8 : La structure d'âge).

Le nombre total de patients admis aux soins intensifs n'a jamais été communiqué

par le gouvernement. Mais c'est une donnée qui elle aussi peut être estimée à travers le modèle. Ainsi, lors de la première vague, le modèle calcule qu'environ 120 patients étaient admises aux soins intensifs. Parmi ces 120 patients, environ 73 sont décédées, ce qui donne un taux très élevé de 60% de personnes qui meurent après avoir été admis aux soins intensifs. Lors de la vaguelette de fin juin jusque mi-août, 20 patients environ furent admis en soins intensifs, parmi lesquels 14 patients décédaient – ce qui donne un taux de mortalité similaire d'environ 70%. Ceci montre clairement que le pronostic reste très mauvais pour les personnes admises aux soins intensifs : pratiquement chaque 2<sup>e</sup> patient admis aux soins intensifs ne survit pas au Covid-19.

## La stratégie de test et le taux de positivité

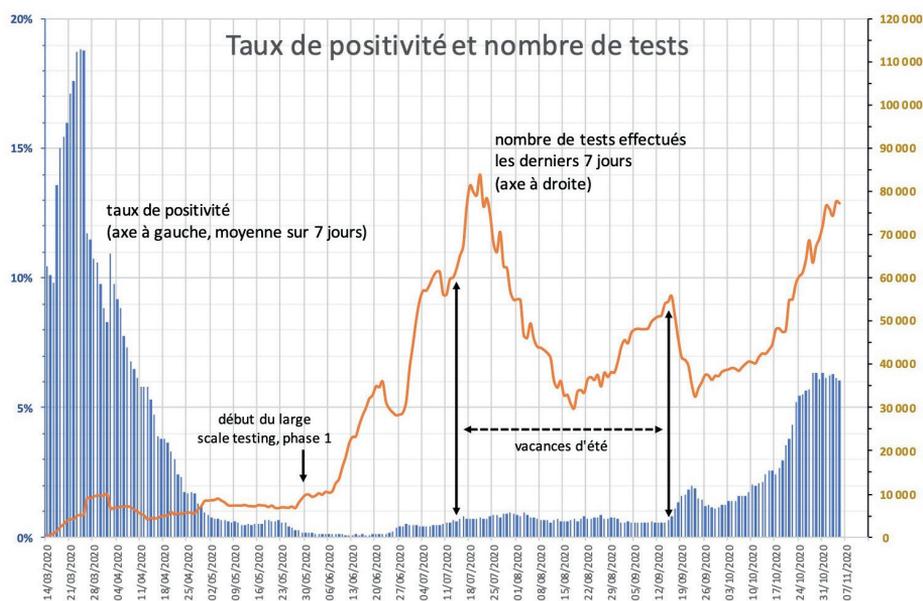


Figure 7: Stratégie de test et taux de positivité

Au début de la pandémie, l'accès à des tests de dépistage était très limité. Aux mois de mars et avril, uniquement les personnes symptomatiques ou déjà hospitalisées étaient testées. Ceci explique que le taux de positivité était supérieur à 15% fin mars – nombre à comparer au taux d'environ 1% qu'on observait en juillet, ou au taux d'environ 5% que l'on observe début novembre.

Comme la stratégie de test était assez constante au mois de mars et avril avec environ 8000 tests par semaine, la courbe des cas actifs (figure 1) suit en quelque sorte celle de la positivité. Début juin, le gouvernement a changé cette stratégie, et le *large scale testing* (LST) fut lancé. Jusque fin juin, l'augmentation des cas positifs

peut s'expliquer simplement par le fait que l'on testait plus : le taux de positivité restait en fait pratiquement constant (cf. figure 7). Avec le recul de plusieurs mois, on doit constater que le moment pour le démarrage du LST était en fait mal choisi. En fait, le coronavirus était pratiquement absent au mois de juin au Luxembourg. Ainsi, pendant ce mois, sur 113 447 tests, seulement 273 tests furent positifs, ce qui donne un taux de positivité très bas de 0,24 %. Ainsi plusieurs dizaines de millions d'euros furent dépensés à un moment où il n'y avait qu'une très faible prévalence du coronavirus au Luxembourg.

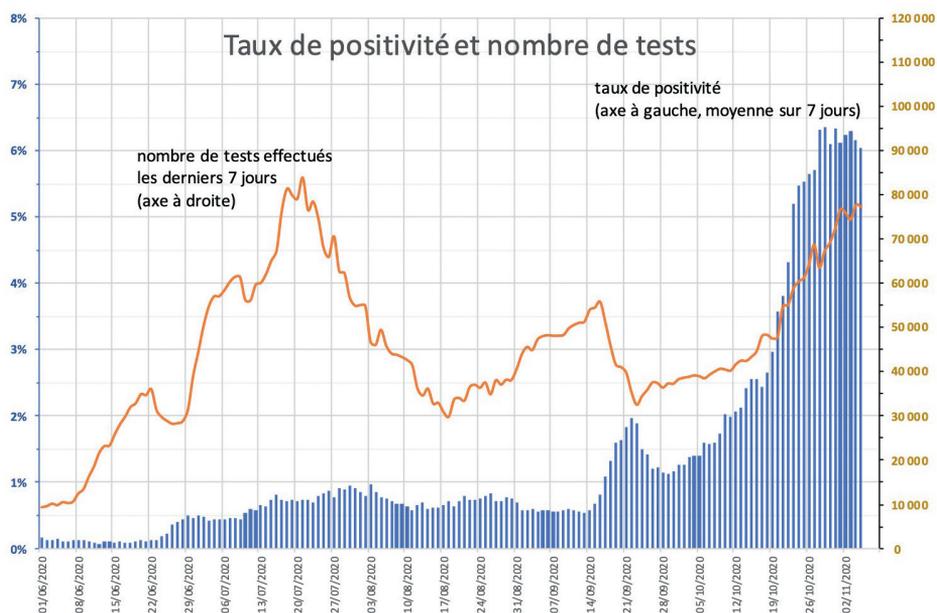


Figure 8: Tests et positivité à partir de juin

À partir de la fin juin, le taux de positivité a augmenté considérablement et marque le début d'une deuxième vaguelette. Pendant quelques semaines, ce taux évoluait autour de 0,6 % à 1,0 %, pour retomber aux environs de 0,5 % début septembre. À la fin des vacances d'été, à peu près 50000 élèves furent testés dans le cadre du *large scale testing* – avec seulement 34 élèves positifs – ce qui donne un taux de positivité de 0,07 % pour ce groupe particulier. Malgré cela, le retour des vacanciers à la mi-septembre provoquait une montée rapide du taux de positivité. Depuis fin septembre, ce taux évolue autour de 1,5-2,0%, le nombre de nouvelles infections évoluant autour de la centaine. À partir de fin septembre, on assiste malheureusement à la deuxième vague avec une montée rapide de nouvelles infections, hospitalisation et décès (cf aussi figure 3), accompagnée par une croissance inquiétante du taux de positivité, qui est monté au-dessus de 6 %. Le 23 octobre, le gouvernement a décrété de nouvelles restrictions, qui ont mené à une certaine stabilisation du taux de positivité aux environs de 6%.

## Le nombre de reproduction

Dans pratiquement tous les pays européens, le nombre de reproduction est devenu un des indicateurs préférés des politiciens. Son succès est dû au fait qu'il s'agit d'un indicateur dont la définition est facile à conceptualiser.

Le nombre de reproduction  $R$  représente en fait le nombre moyen de nouveaux cas qu'une personne infectée et contagieuse va générer. Au début d'une épidémie, quand la population est encore sans aucune immunité, et que le virus peut se propager sans aucune restriction, on parle du *nombre de reproduction de base*  $R_0$ . Cette donnée est une caractéristique fixe du virus. Une méta-analyse<sup>12</sup> estime pour le coronavirus  $R_0 = 3,38 \pm 1,4$ . Cette valeur est significativement plus élevée que le nombre de reproduction de base des virus causant les gripes de type influenza (p.ex. pour la souche responsable de la grippe de la saison 2009-2010 on a  $R_0 = 1.5 \pm 1,4$ <sup>13</sup>). Ceci montre que le coronavirus est plus contagieux que le virus de la grippe.

Le nombre de reproduction change pourtant avec le comportement de la population et avec les mesures décidées par les gouvernements. On parle alors de nombre de reproduction effectif, noté  $R_t$  ou  $R_{\text{eff}}$ . Ainsi, dans pratiquement tous les pays qui ont eu un *lockdown* au mois de mars/avril, on a pu observer que le nombre de reproduction effectif a diminué de manière substantielle. Une étude<sup>14</sup> incluant 11 pays et 375 millions d'habitants a trouvé que les *lockdown* implémentés ont diminué le nombre de reproduction en moyenne de 81%, réduisant de manière impressionnante la capacité d'infection du virus. Dans la plupart des cas, cette diminution a déjà commencé avant le début du lockdown, étant donné que la population était déjà sensibilisée et avait déjà changé de comportement.

Le succès du nombre de reproduction comme indicateur du suivi de la pandémie s'explique aussi par l'existence d'un seuil facile à comprendre : en fait  $R_{\text{eff}} = 1$  représente une situation stable, puisque chaque cas infectera en moyenne une seule personne : le nombre des personnes infectées reste donc constant. Lorsque  $R_{\text{eff}} < 1$ , le nombre d'infections diminue, et lorsque  $R_{\text{eff}} > 1$ , la pandémie se propage. Les restrictions imposées par les gouvernements essaient donc de diminuer  $R$  et de le faire descendre en-dessous de ce seuil  $R_{\text{eff}} = 1$ .

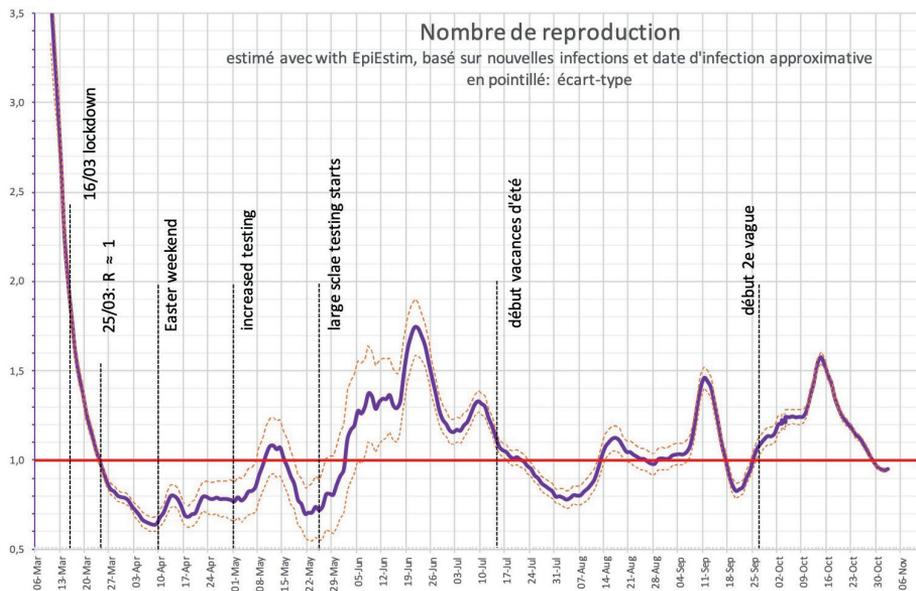


Figure 9: Nombre de reproduction

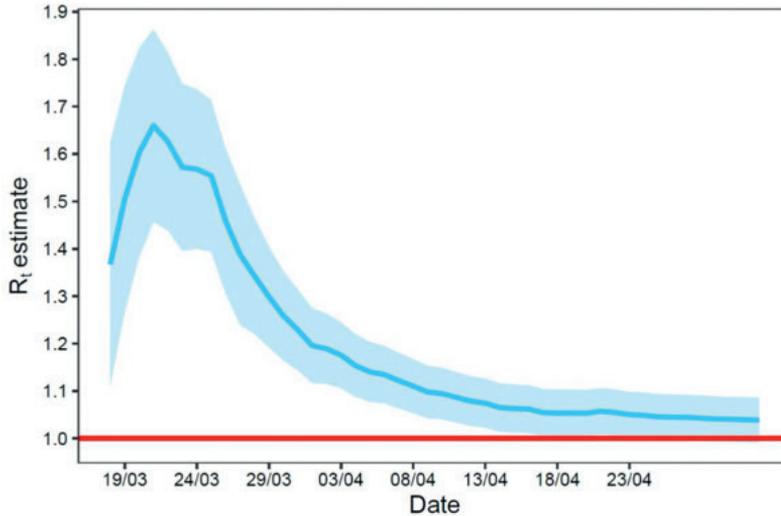
La figure 9 montre l'évolution du nombre de reproduction au cours du temps. Les données de ce graphique proviennent de l'application *EpiEstim*, en prenant les mêmes paramètres que celles utilisées par la Suisse<sup>15</sup> ou par le site [epiforecasts.io](https://epiforecasts.io)<sup>16</sup>. On constate que les valeurs du nombre de reproduction diffèrent légèrement de celles que l'on trouve sur le site officiel du gouvernement, mais les deux courbes ont la même allure.

Il est important de préciser que les dates indiquées sur ce graphique représentent la date d'infection, et non pas la date de publication des tests positifs. Le délai entre ces dates est estimé à environ 7 jours.

Ceci montre déjà une des restrictions les plus importantes du nombre de reproduction : c'est un regard vers le passé. En fait, nous n'avons aucun moyen de savoir combien de personnes s'infectent aujourd'hui : suite à la période d'incubation d'environ 5-6 jours et suite au délai pour faire le test et d'obtenir le résultat, nous le saurons seulement dans au moins une semaine. Le fait d'utiliser le nombre d'infections pour calculer  $R$  constitue une autre limitation de la pertinence de cet indicateur. En fait, lorsque la stratégie de test change, et qu'on fait plus de tests (comme par exemple à partir de la fin mai), il est évident que l'on détectera plus de cas positifs. Ainsi  $R$  a augmenté fin mai, sans que ceci signifie que la situation épidémiologique s'était aggravée. La précision avec laquelle  $R$  est calculée dépend fortement du nombre absolu des cas positifs. Ceci est bien visible sur la figure 9, en regardant le mois de juin. Le 4 juin par exemple, avec juste 3 cas positifs, le programme *EpiEstim* donne  $R = 1,19 \pm 0,28$ . L'incertitude est donc très élevée lorsque l'incidence du virus est faible. Comme déjà discuté plus haut, le nombre

de reproduction est une moyenne sur tout le pays, et ne tient pas compte d'éventuels événements de *superspreading*. Voilà pourquoi le nombre de reproduction est surtout pertinent dans les phases pendant lesquelles le virus se propage de manière suffisamment régulière dans la population.

Depuis fin avril, la *Covid-19 Task Force* calcule aussi le nombre de reproduction et les résultats sont publiés chaque jour. Au lieu d'utiliser le nombre de reproduction effectif, comme dans tous les autres pays, la *Task Force* a pourtant choisi d'utiliser ce qu'ils appellent le taux d'infection net, et publiait début mai la figure 10<sup>17</sup>.



**Actuellement (02.05.2020), le  $R_t$  du Luxembourg est de 1,04. Cela signifie qu'une personne infectée infecte en moyenne une personne de plus pendant sa maladie. Le virus semble être sous contrôle, mais ne s'est pas encore atténué.**

Figure 10: Nombre de reproduction "net" publié par la Task force

En expliquant qu'une « personne infectée infecte en moyenne une personne de plus pendant sa maladie », et compte tenu du fait que cette valeur du  $R$  net n'est jamais tombée en dessous du seuil  $R = 1$ , on aurait donc dû voir une augmentation incessante des cas jusqu'au mois de mai, ce qui n'était certainement pas le cas. C'est seulement à partir de la mi-mai, que le nombre de reproduction usuel, donc  $R_{eff}$ , fut publié. Ainsi, le Luxembourg publie maintenant deux « types » de nombres de reproduction ! Je ne vois vraiment pas l'utilité d'avoir deux indicateurs, qui devraient en principe fournir la même information. De surcroît, début juillet, les valeurs du nombre de reproduction net ont été modifiées d'un jour à l'autre, et ceci sans explication aucune. Une explication possible pourrait être que le modèle qui fournit cet indicateur était erroné au départ et qu'il a entretemps été corrigé. Le nombre de reproduction net tombe maintenant aussi en dessous de 1 vers la fin du mois de mars. Il faut donc constater que des données publiées furent modifiées sans aucune explication, donc de manière absolument non-transparente et contraire à toute démarche scientifique usuelle.

Une autre critique concernant la publication du nombre de reproduction sur le site officiel du gouvernement est le fait que notre gouvernement utilise les dates des tests positifs pour calculer le nombre de reproduction, et ne communique pas de manière suffisamment claire que le nombre publié aujourd’hui décrit la situation épidémiologique d’il y a une semaine environ.

## La structure d’âge

Il est entretemps bien connu que l’âge est le principal facteur de mortalité pour le coronavirus. La probabilité d’avoir un déroulement grave de la maladie, avec hospitalisation, soin intensif et même décès augmente clairement avec l’âge et avec la présence de comorbidités, comme le diabète, l’asthme ou l’obésité. Une méta-étude récente<sup>18</sup> trouve une relation exponentielle entre l’âge et le taux de mortalité par infection (*infection fatality rate*, IFR). Ainsi, cette étude donne un taux de mortalité par infection de 0,7 % pour la tranche d’âge de 55 à 64 ans et de 7,6 % pour la tranche d’âge de 75 à 84 ans. L’article explique que 90 % des variations géographiques du taux de mortalité peuvent être expliquées par la structure d’âge différente. Les pays avec des populations plus âgées seront donc beaucoup plus affectés par le Covid-19, et devront se protéger de manière différente. Pour le Japon par exemple, on estime une IFR d’au-dessus de 1 %. Pour l’Uganda, le pays le plus jeune au monde, on estime une IFR aux environs de 0,1 %. Pour le Luxembourg, en tenant compte de la structure d’âge, on trouve une IFR d’environ 0,6 %. Il est évident que ces valeurs doivent être considérées avec précaution, car le nombre réel des personnes infectées n’est pas connu avec une précision suffisante, et le nombre de morts est souvent sous-estimé. Le taux de mortalité par infection pourra ainsi seulement être calculé de manière fiable après la pandémie.

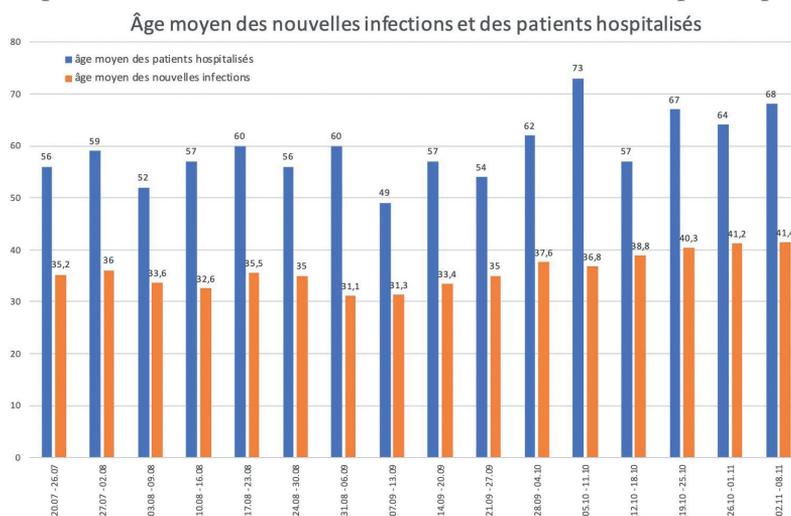
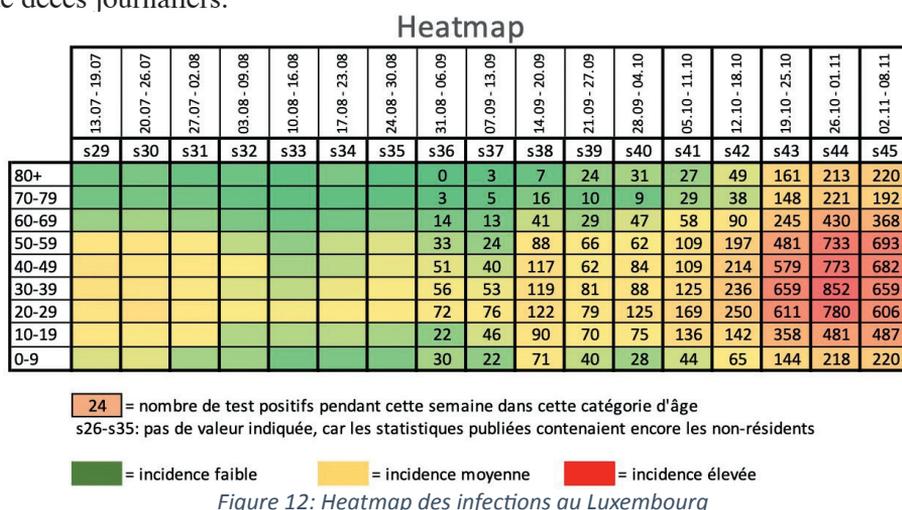


Figure 11: Âge moyen des nouvelles infections et des patients hospitalisés

Pour le gouvernement, l'information de l'âge des personnes infectées constitue donc un indicateur important : en fait, tant que seulement la population jeune s'infecte, il n'y a pas de danger d'une saturation du système de santé. Malheureusement on constate actuellement dans tous les pays européens qu'après une hausse des infections parmi les jeunes, ce sont maintenant de nouveau les personnes plus âgées qui sont affectées. Sur la figure 11, on voit que depuis la semaine du 31 août, l'âge moyen des personnes positives augmente légèrement, et depuis la semaine du 21 septembre, l'âge des patients hospitalisés a fortement augmenté. Il s'agit d'un mauvais signe, d'autant plus que l'incidence a aussi fortement augmenté depuis le début octobre. C'est la raison pour laquelle on constate une augmentation des hospitalisations, et malheureusement aussi une hausse considérable du nombre de décès journaliers.



La figure 12 montre une *heatmap*, qui visualise d'une manière légèrement différente la dynamique de l'épidémie. On constate qu'à partir de la semaine 41 les incidences dans les catégories d'âges au-dessus de 60 ans augmentent clairement. Pendant la semaine du 5 au 11 octobre, 114 personnes plus âgées que 60 ans se sont infectées, un indicateur précurseur d'une montée d'hospitalisation et de décès. En effet, les hospitalisations ont augmenté clairement depuis la semaine du 12 octobre, tandis que le nombre des décès a augmenté considérablement depuis la semaine du 19 octobre.

La figure 13 donne une indication du nombre de décès par tranche d'âge, en utilisant les données de Levin et al.<sup>18</sup>, et en supposant que juste 10% de la population de chaque tranche d'âge est infectée. Le nombre de personnes par tranche d'âge provient des données officielles de la *Statec*. Au total, on peut estimer que 661 personnes décèderaient à la suite d'une infection par le coronavirus de 10% de la population. Ceci représente un taux de 0,4%, ce qui est équivalent à dire que chaque 250<sup>e</sup> personne plus âgée que 55 ans décèdera dans ce scénario.

tranche d'âge	population	IFR	nb de décès
55-64 ans	77024	0,7	54
65-74 ans	49570	2,3	114
75-84 ans	28960	7,6	220
85+	12257	22,3	273
Total	167811		661

### IFR: infection fatality rate - taux de mortalité par infection

Figure 13: nombre de décès, si seulement 10% de la population s'infectent

Ce calcul montre clairement qu'il est impossible et complètement non-éthique de miser sur une politique qui laisserait le virus circuler sans aucune restriction, pour atteindre une immunité de groupe (*herd immunity*). Malheureusement ceci impliquera aussi que pendant cet hiver, et avec la croissance actuelle des nouvelles infections partout en Europe, de nouvelles restrictions semblent inévitables.

## Conclusion

Au moment d'écrire cet article, la pandémie se propage de nouveau en Europe de manière incontrôlée. Les Pays-Bas, la Belgique et la France ont déjà dû imposer de nouvelles restrictions, et le Luxembourg aussi voit une hausse inquiétante de nouvelles infections. La situation restera difficile tout au long de cet hiver, et de nouvelles restrictions semblent inévitables.

Pour bien gérer cette crise, les décideurs doivent se faire conseiller par des spécialistes, et ce n'est qu'en considérant un ensemble d'indicateurs que des décisions réfléchies et appropriées peuvent être prises. Pour moi, ces indicateurs sont le nombre de nouvelles infections (ou le taux d'incidence) en relation avec l'âge des personnes infectées, le taux de positivité et la situation dans les hôpitaux. Il est important de bien informer le public, car le soutien de la population ne peut être garanti que si les mesures sont comprises et acceptées. Voilà pourquoi je déplore le manque de transparence du gouvernement en ce qui concerne la publication des données. Trop souvent, ces données ont été modifiées sans explication, et le fait de publier en août des simulations prévoyant plus de 1000 morts, sape la confiance de la population dans ces prévisions et dans les sciences en général. Il est dommage que pendant l'été, le gouvernement n'ait pas développé un *dashboard* plus intuitif avec les indicateurs les plus importants et surtout aussi des seuils pertinents. La publication des rapports journaliers et hebdomadaires contenant des informations sur la répartition géographique des infections et aussi sur l'âge des personnes infectées, constitue un pas dans la bonne direction. La pandémie nous

accompagnera encore sans doute jusqu'en 2021 et il faut espérer qu'une bonne politique d'information avec une communication transparente et des décisions compréhensibles permettront à notre pays de sortir de cette crise sanitaire sans effondrement de notre système de santé et avec le moins d'infections, hospitalisations et décès possibles.

## Références

- 1 W. O. Kermack, A. G. McKendrick, A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics, Proc. Roy. Soc. Lond. A 115, 700–721, 1927.
- 2 Atte Aalto, Laurent Mombaerts et al. : Simulationen zu den mittelfristigen Entwicklungen der COVID-19 Epidemie und der EXIT-Strategie in Luxemburg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg (15/05/2020).
- 3 Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Ann Intern Med.* 2020; M20-3012.
- 4 <https://graphics.reuters.com/CHINA-HEALTH-SOUTHKOREA-CLUSTERS/0100B5G33SB/index.html>.
- 5 Endo, Akira et al. “Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China.” *Wellcome open research* vol. 5 67. 10 Jul. 2020, doi:10.12688/wellcomeopenres.15842.3.
- 6 Linton MN, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov RA, Jung S-m, et al. : Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *Journal of clinical medicine.* 2020.
- 7 Atte Aalto, Laurent Mombaerts et al. : Simulationen zu den mittelfristigen Entwicklungen der COVID-19 Epidemie und der EXIT-Strategie in Luxemburg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg (15/05/2020).
- 8 [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html).
- 9 Fadoua Balabdaoui, Dirk Mohr : Age-stratified model of the COVID-19 epidemic to analyze the impact of relaxing lockdown measures: nowcasting and forecasting for Switzerland, medRxiv 2020.05.08.20095059.
- 10 Henrik Salje, Cécile Tran Kiem, Noémie Lefrancq, Noémie Courtejoie, Paolo Bosetti, et al.. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. 2020. [pasteur-02548181](https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095059).

- 11 Sen Pei, Sasikiran Kandula, Jeffrey Shaman ; Differential Effects of Intervention Timing on COVID-19 Spread in the United States, medRxiv 2020.05.15.20103655; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20103655>.
- 12 Alimohamadi, Yousef & Taghdir, Maryam & Sepandi, Mojtaba. (2020). The Estimate of the Basic Reproduction Number for Novel Coronavirus disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 53. 10.3961/jpmph.20.076.
- 13 Coburn BJ; Wagner BG; Blower S (2009). “Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1)”. *BMC Medicine*. 7. Article 30. doi:10.1186/1741-7015-7-30. PMC 2715422. PMID 19545404.
- 14 Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 584, 257–261 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
- 15 Scire Jérémie, Nadeau Sarah et al., Reproductive number of the COVID-19 epidemic in Switzerland with a focus on the Cantons of Basel-Stadt and Basel-Landschaft, *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20271, <https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20271>.
- 16 Abbott S, Hellewell J, Thompson RN et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts [version 1; peer review: awaiting peer review]. *Wellcome Open Res* 2020, 5:112 (<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16006.1>).
- 17 Research Luxembourg Task Force, Contribution de la recherche luxembourgeoise à la stratégie de sortie du Luxembourg dans le cadre de la pandémie COVID-19 (FR), 7 mai 2020, <https://storage.fnr.lu/index.php/s/ybGjIP6AoJkC4b9/download>.
- 18 Andrew T Levin, William P. Hanage et al., Assessing the age specificity of infection fatality rates for covid-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications, medRxiv 2020.07.23.20160895; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.20160895>.





# Die Coronakrise in Echtzeit erleben

Ein Essay von Pierre Weimerskirch

Pierre Weimerskirch, RTL-Journalist, [pierre@weimerskirch.net](mailto:pierre@weimerskirch.net)

Stell Dir vor es ist eine Pressekonferenz und keiner geht hin! Sicher, Pressekonferenzen sind nicht unbedingt des Journalisten liebste Tätigkeit, allerdings gerade in Pandemiezeiten sind diese Termine wesentliche Informationsquellen. Stell Dir vor es ist eine Pressekonferenz und keiner darf hin! So geschehen im Frühjahr als das Coronavirus Luxemburg erreicht hat. Von Medien wird erwartet, dass sie informieren, sich kritisch äußern und dadurch Diskussion ermöglichen und so auch zur Meinungsbildung beitragen, diesen grundlegenden Funktionen konnten die Medien in Luxemburg vor allem zu Beginn der Krise nicht gerecht werden.

**Pressekonferenzen ohne Journalisten.** Um schnell politisch handlungsfähig zu sein, beschloss die Regierung Luxemburgs den Notstand auszurufen. Entscheidungen konnten in der Folge ohne Zustimmung des Parlaments in die Wege geleitet und umgesetzt werden. Das Hinterfragen, sowie auch die Einordnung von Maßnahmen war für Journalisten nur noch bedingt, wenn überhaupt möglich. Bei Pressekonferenzen waren aus sanitären Gründen keine Journalisten vor Ort zugelassen. Drei Fragen pro Medium konnten per Mail eingesendet werden, Nachfragen gab es auf diese Weise keine. So blieben kritische Fragen zum Teil unbeantwortet. Wohlwissend, dass man Journalisten digital hätte zuschalten können, weil die technische Möglichkeit hat es schon zu dieser Zeit gegeben. Auch im Herbst bei einer Pressekonferenz am 17. November 2020 mit Premier Xavier Bettel und der Gesundheitsministerin Paulette Lenert durften nur 5 Medienhäuser je eine Frage stellen. Zu dem Zeitpunkt waren die Pressekonferenzen nach wie vor die Hauptinformationsquelle für Journalisten.

**Dünne Datenlage, kaum Möglichkeit für Interpretation der Geschehnisse.** Im Frühjahr kam zusätzlich hinzu, dass die Datenlage sehr dünn war. Wohl wurden Neuinfektionen, Belegung der Krankenhausbetten und Todeszahlen täglich veröffentlicht, jedoch gab es keine zusätzlichen Hintergrundinformationen. Seit dem Sommer gibt es nunmehr einen täglichen Bericht mit Details zu den Neuinfektionen, der Zugang zu Informationen über die Situation in den Krankenhäusern und anderen Institutionen hat sich verbessert. Die Berichterstattung wurde dadurch zum Teil gehaltvoller und auch kritischer. Defizite gibt es zum Teil weiterhin bei der Nachvollziehbarkeit politischer Entscheidungen. Nicht immer ist ersichtlich, mit welchen Argumenten die Politik Maßnahmen entscheidet und umsetzt. Hinzu kommt, dass mit der Herbstwelle der Informationsfluss, unter anderem durch die Überlastung des Gesundheitsamtes bei der Nachverfolgung von Infektionsketten, wieder schlechter wurde. Dem Gesundheitsamt ist es beispielsweise nicht mehr möglich Angaben über Personen, die in der Quarantäne positiv getestet wurden zu machen. Ein wes-

entlicher Faktor um die Dynamik der Neuinfektionen einzuschätzen.

**Politische Entscheidungen aus der Black Box am Beispiel des Mund-Nasen-Schutzes.** Bei der Diskussion über den Nutzen von Masken gab es zunächst keine wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass sie einen Nutzen haben (ausschließen konnte man dies zu dem Zeitpunkt nicht), hinzu kam, dass nicht genügend Schutzmaterial zur Verfügung stand. Die politische Entscheidung hieß damals, Masken haben für die allgemeine Bevölkerung keinen Nutzen und sind dem Gesundheitspersonal vorenthalten. Anfang April riet die Regierung der Bevölkerung Masken zu tragen, weil diese helfen die Ausbreitung des Coronavirus einzudämmen. Später wurden an jeden Einwohner Luxemburgs, sowie an alle Grenzgänger 50 Masken, verteilt. Vor allem die Verfügbarkeit der Masken hat zu einem Wandel der Entscheidung geführt. Noch bis heute sind einige Menschen davon überzeugt, dass Masken nicht helfen, die ersten Statements der Politik spielen der Argumentation der Kritiker in die Karten.

**Nicht alle Erkenntnisse der Luxemburger Forschungsgemeinschaft werden mit Journalisten geteilt.** Die Luxemburger Regierung wird sowohl von Mitarbeitern des Staates sowie auch von der hiesigen Forschungsgemeinschaft beraten. Seit Beginn der Krise haben sich die öffentliche Forschungseinrichtungen im Großherzogtum zusammengeschlossen und agieren beratend für die Regierung. Ein Teil der Erkenntnisse, wie beispielsweise Prognosen werden regelmäßig veröffentlicht; allerdings werden nicht alle Daten, die den politischen Entscheidern vorliegen, wie beispielsweise die Entwicklung bei der Belegung der Krankenhausbetten oder der Todeszahlen, veröffentlicht. Für die Unabhängigkeit der Wissenschaft wäre es jedoch wichtig, der Gesellschaft und so auch den Journalisten die gleichen Erkenntnisse mitzuteilen wie den politischen Entscheidungsträgern. Vor allem zu Beginn der Krise, war eine gewisse Unsicherheit bei Forschern aus dem Großherzogtum zu verspüren. Auf Nachfrage wurden Forschungsergebnisse oder Teilerkenntnisse nicht kommuniziert, da die Politik prämiieren würde. Im Laufe der Monate wurde die Forschungsgemeinschaft wieder zugänglicher und offener für Anfragen von Medien. Allerdings musste man feststellen, dass gerade beim Aufflammen der Neuinfektionen Anfang Herbst die Wissenschaft wenig in den Medien präsent war. Woran dies lag, kann zu dieser Zeit nicht beantwortet werden.

**Wenn Überschriften verkürzen und fehlerleiten.** Eines hat die Krise verdeutlicht: Wissenschaftskommunikation ist in den Medienhäusern weltweit ein Stiefkind gewesen. Das Beispiel Deutschland zeigt dies anschaulich. Der Virologe Christian Drosten, der mit seinem NDR-Podcast zum Medienstar wurde, musste mehrmals Aussagen, die er ausführlich im Podcast erklärt hat und dann von anderen Medien verkürzt und dadurch zum Teil falsch zitiert wurden, revidieren. Aussagen des Wissenschaftlers wurden auch bewusst falsch wiedergegeben, was den Berliner Virologen fast zur Einstellung des Podcasts geführt hat. Bis heute ist das Coronavirus Update eine wesentliche Quelle für Mediziner, Wissenschaftler und Journalisten

aus dem deutschsprachigen Raum. Auch in Luxemburg sind ähnliche Beispiele zu finden. In einem Artikel auf rtl.lu vom 21. Juli 2020 lautet der Titel “Bis Enn August Spideeler iwwerlaascht” (Bis Ende August Krankenhäuser überlastet). In Luxemburg hat vor den Sommerferien eine zweite Welle Fahrt aufgenommen und in einem Bericht der Task Force wurde vorhergesagt, dass wenn sich der Trend fortführt, die Krankenhäuser bis Ende August überlastet wären. Der Titel müsste also eher lauten: Bei gleichbleibendem Trend wären die Krankenhäuser bis Ende August überlastet. Journalismus muss verkürzen, darf aber nicht fehlleiten. Eine Erkenntnis, die die Zusammenarbeit in Zukunft eher vertiefen soll und Hintergrundgespräche zwischen Forschung und Medien sollen auf regelmäßiger Basis stattfinden.

**Aus der Krise lernen.** Alle wollen aus der Krise lernen. Auch Medien, Politik und Gesellschaft müssen Lehren aus dem ziehen, was im Jahr 2020 passiert ist. Die Pandemie wurde zum weltweiten Medienereignis und ist es bis heute. Die Rolle der etablierten Medien muss in Krisenzeiten über die reine Berichterstattung hinausgehen. Alles muss hinterfragt werden können und auch das erklärende Moment darf im Alltag nicht verloren gehen. Zum Beispiel reicht es nicht die täglichen Zahlen an Neuinfektionen mit dem Sars-Cov-2 ohne Kontext zu veröffentlichen. Vor allem in Krisensituationen muss die Politik transparent und nachvollziehbar handeln. Ob nun Parlament, Journalisten oder die Gesellschaft, alle müssen die gleichen Informationen zur Verfügung haben um zu verstehen wie Entscheidungen zustande kommen oder eben nicht. Nur so kann es gelingen die Gesellschaft auch über einen längeren Zeitraum hinter sich zu haben, so dass sich ein Großteil der Bevölkerung an die Maßnahmen hält, gerade dann, wenn diese das Grundrecht der Freiheit in einem nie dagewesenen Maß einschneidet. Für die Wissenschaft und Medizin gilt es nach der Krise bewusst die Öffentlichkeit zu suchen. Der Forschungsstandort in Luxemburg war den meisten Einwohnern vor der Krise kaum bekannt, wichtige Erkenntnisse und die Forschungsschwerpunkte, die es im Großherzogtum gibt, gilt es vermehrt an die Öffentlichkeit zu bringen um verstärkt junge Menschen für die Medizin und Forschung zu begeistern und zu interessieren. Für Journalisten ist es eine spannende und sehr lehrreiche Zeit. Die Corona-Krise wird den Journalismus nachhaltig prägen, die Wissenschaft und Medizin wird nicht Stiefkind der Berichterstattung bleiben, sondern zum festen Bestandteil in der öffentlichen Diskussion werden.



# Pandémie Covid19 : défis et perspectives pour la médecine générale

Cercle des médecins généralistes (CMG)

29, rue de Vianden L-2680 Luxembourg, [www.cmg.lu](http://www.cmg.lu)

L'année 2020 restera certainement gravée dans la mémoire collective comme le début d'une catastrophe à l'échelle mondiale et nationale, à l'origine de profonds bouleversements pour l'individu et la société. La médecine générale n'aura pas échappé à ces changements et les généralistes du Luxembourg auront dû faire face très rapidement à une réorganisation brutale et radicale de leur pratique professionnelle.

Les premières secousses se font sentir dès février 2020, lorsque les nouvelles d'un type inédit de maladie transmissible à fort pouvoir contagieux parviennent au Luxembourg. Dès lors, des généralistes luxembourgeois s'enquièreent auprès du Ministère de la Santé sur la possibilité d'obtenir des équipements de protection individuelle pour les cabinets et les maisons médicales. Le constat d'un manque de préparation, d'information et de protection adéquate des médecins est soulevé officiellement début mars par la présidente du Cercle des Médecins Généralistes (CMG), non sans attiser certaines critiques. Quelques jours plus tard seulement, la Direction de la Santé convoquera une réunion d'information à l'attention de tous les médecins généralistes et spécialistes du pays, lors de laquelle la distribution de masques aux médecins sera annoncée.

Tout au long du mois de mars, le Cercle des Médecins Généralistes restera présent dans les débats afin de discuter de la prise en charge du Covid19 au Luxembourg, notamment lors des réunions de crise, puis des cellules de crise multidisciplinaires instaurées de concert avec les autres acteurs médicaux et les autorités. Une des premières mesures spectaculaires sera la fermeture des maisons médicales et leur transformation en centres de prise en charge de cas suspects Covid19, transformation rendue possible par les nombreux généralistes volontaires qui répondirent sans hésiter à l'appel pour assurer cette prise en charge, malgré une organisation difficile à mettre en place au début. Cette période verra également l'apparition de la téléconsultation codifiée, accessible à l'ensemble des médecins et remboursable. A travers leurs représentants, les généralistes resteront actifs au sein des cellules multidisciplinaires « Gestion Soins Primaires » et « Gestion CIPA, Maisons de Soins, Réseaux à Domicile ».

Le 23 mars, les Centres de Soins Avancés (CSA) ouvrent leurs portes afin de gérer les cas suspects de Covid19, tout en les séparant des patients consultant pour une pathologie autre. De nouveau, des généralistes volontaires se trouveront en première ligne, ensemble avec d'autres professionnels de santé, pour assurer cette prise en charge. Lors d'une réunion sur la gestion de la crise sanitaire avec l'AMMD, le 24 mars à laquelle des représentants des Généralistes participent, la réquisition générale de tout le corps médical sera évitée, entre autres grâce au plaidoyer ardent qui sera fait en faveur de la place primordiale des soins primaires en général et de la médecine générale en particulier. Ainsi, les médecins gardant une activité se voient autorisés à travailler selon la nomenclature, les autres obtenant la possibilité de signer un contrat à durée déterminée avec l'État et de participer ainsi à la réserve sanitaire.

La solidarité et l'engagement des médecins généralistes se manifesteront également par l'initiative d'une permanence de weekend pour leurs patients qui se substituera aux maisons médicales fermées. Cette initiative sera amplement diffusée au public et largement suivie par le corps de médecine générale.

A partir du 25 mars, on assiste à l'instauration officielle de plusieurs lignes de garde dans le secteur extrahospitalier. Les médecins des CSA assureront dès lors consultations et visites auprès des patients suspects de Covid19. La ligne de garde 2 comprendra un service de remplacement en médecine générale afin de garantir la prise en charge des patients non Covid, par téléconsultation ou alors par visite à domicile. Une permanence médicale dans les maisons de soins et CIPA sera instaurée par la ligne de garde 3. La coordination de ces lignes de garde incombe au coordinateur national, désigné en la personne du président de l'AMMD.

Pendant tout le mois d'avril, la cellule de crise « maisons de soins/CIPA » sera fortement sollicitée, avec la participation active des représentants du CMG de façon quasi journalière. Ainsi, une permanence médicale est établie dans les 52 établissements pour personnes âgées. Le rôle des médecins traitants y est primordial et permettra de gérer une majorité des situations médicales à distance tout en minimisant les visites à risque. Sous l'impulsion de ces médecins, un impressionnant cortège de structures et de procédures verra le jour, avec entre autres l'élaboration de fiches de guidage, la mise en place de kits pour la gestion de la détresse respiratoire, de systèmes de distribution de concentrateurs d'oxygène, l'optimisation des procédures de soins palliatifs et de déclaration des décès.

À l'issue de ces mois de travail, les généralistes auront également participé fin avril aux discussions sur une stratégie de sortie de la crise pour la médecine générale.

Quels enseignements tirer de cette première vague de la pandémie Covid19, qui a nécessité une réorganisation rapide et radicale de la pratique de tous les acteurs médicaux, dont les médecins généralistes ? Ce fut certainement une période initiale éprouvante et intense, pleine d'incertitudes et de conditions de travail précaires.

Durant cette phase, il est apparu clairement à quel point une communication efficace et claire reste indispensable entre les différents acteurs et ce sujet mérite certainement d'être amendé dans le futur.

Force est de constater que les soins primaires, et notamment la Médecine Générale, représentent un maillon fondamental dans la gestion de la crise. A la fois pour assurer le suivi des patients chroniques non Covid, protéger les populations vulnérables, mais aussi pour la prise en charge des patients Covid19 ambulatoires. Dans ce dernier domaine, la téléconsultation s'est notamment distinguée comme un outil précieux pour le généraliste. D'autres dispositifs, comme la permanence en maison de soins, ont fait leurs preuves et seront certainement amenés à rester en place une fois la crise maîtrisée.

Mais la leçon la plus importante à nos yeux restera incontestablement la suivante : face à la crise sanitaire, le corps médical a su faire preuve non seulement d'une immense solidarité, mais aussi d'une capacité extraordinaire d'adaptation et de réorganisation dans des conditions adverses. Ces qualités seront sans doute d'une grande valeur lorsqu'il s'agira d'affronter l'avenir de la crise sanitaire, avenir qui s'annonce incertain.



# Lessons learned from COVID-19 lockdown for cancer care: a nationwide survey of oncologists in Luxembourg

C. Backes<sup>1,2</sup>; V. Moran<sup>1,3</sup>; G. Berchem<sup>6,7,8,9</sup>; N. Goncharenko<sup>7</sup>; S. Rauh<sup>6,10</sup>; C. Magalhaes<sup>5</sup>, M. Suhrcke<sup>3,4</sup>; L. Huiart<sup>1</sup>, S. Couffignal<sup>1,2</sup>; G. Vogin<sup>5,6</sup>; M. Untereiner<sup>2,5,6</sup>

- 1 Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health (LIH), Strassen, Luxembourg
- 2 National Cancer Registry, *Registre National du Cancer (RNC)*, Luxembourg Institute of Health (LIH), Strassen, Luxembourg
- 3 Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER), Esch-sur-Alzette, Luxembourg
- 4 Centre for Health Economics, University of York, York, United Kingdom
- 5 National Radiotherapy Centre, *Centre National de Radiothérapie François Baclesse (CFB)*, Esch-sur-Alzette, Luxembourg
- 6 Luxembourgish Society of Oncology, *Société Luxembourgeoise d'Oncologie (SLO)*, Luxembourg, Luxembourg
- 7 National Cancer Institute, *Institut National du Cancer (INC)*, Strassen, Luxembourg
- 8 Department of Oncology, Luxembourg Institute of Health (LIH), Strassen, Luxembourg
- 9 Hemato-Oncology department, *Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL)*, Luxembourg, Luxembourg.
- 10 Department of Oncology, *Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM)*, Esch-sur-Alzette. Luxembourg

## **Corresponding author:**

Dr. Claudine Backes, PhD  
Luxembourg Institute of Health  
Department of Population Health  
1A-B, rue Thomas Edison, L-1445 Strassen  
Luxembourg  
claudine.backes@lih.lu

# Abstract

## Background

COVID-19 is placing unprecedented pressures on healthcare systems. The current pandemic has required healthcare professionals to reorganise profoundly their everyday practice while trying to maintain standards of non-COVID-19 healthcare. Despite measures taken by governments and healthcare providers, cancer patients may face treatment disruption. This study aims to improve the understanding of the impact of COVID-19 on clinical oncology activity from the perspective of healthcare providers in Luxembourg.

## Method

A 47-item online survey was created, including four sections covering general information, implemented COVID-19 containment measures, COVID-19 cases in oncology departments and their impact on clinical activities, and the routine use of preventive measures in oncology. In Luxembourg, the lockdown was introduced simultaneously for the entire country on 16 March 2020 until 4 May 2020. Following the lifting of this lockdown, we sent our online survey via email to all oncologists active at national level to assess their clinical experiences during this period. We also analysed data on the nationwide daily number of radiotherapy sessions provided between January 2020 and November 2020, compared to 2017-2019.

## Results

The survey had a response rate of 45%, with representation of all national hospitals. Results showed that all respondents moved to teleconsultations during the lockdown, with 92% using phone and 23% video consultations. 77% reported treatment plan changes, with 54% of planned palliative chemotherapy modified and 31% cancelled. Treatment shifts from systemic to oral, lower dose administrations or larger intervals were introduced to reduce hospital visits. Patients received influenza (84%) or pneumococcal (64%) vaccination recommendations regardless of their cancer treatment.

The lockdown reduced the national number of radiotherapy sessions by almost one third. Even following the lockdown, the number of radiotherapy sessions provided remained lower between July and October 2020 compared to the numbers from pre-lockdown and from 2017-2019.

## Conclusion

This snapshot of the clinical practice in cancer care during a national lockdown may support decision-making for future outbreaks and improvement in clinical practice for other non-communicable diseases.

**KEYWORDS: Cancer; COVID-19; Healthcare; Infection; Pandemic; Telemedicine**

## **Introduction**

The *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) outbreak impacts healthcare systems worldwide and poses unprecedented challenges for cancer care (1). The pandemic represents a significant risk of harm for patients undergoing immunosuppressive treatments, such as cancer therapies (2, 3). Cancer patients represent a heterogeneous group encompassing different ages, genders, cancer types and stages and comorbidities, which can pose challenges to ensuring continuity of high quality cancer care during a pandemic. Among others, cancer patients are particularly vulnerable towards COVID-19 infection and face two main sources of infection: (i) they must leave their homes to receive cancer treatments in medical facilities, which may also treat COVID-19 patients and (ii) cancer treatment itself, influences patients' immune response and can predispose patients to more serious COVID-19 health outcomes (4-6). Recent reports show that cancer patients with COVID-19 have an increased number of clinically severe events, a high likelihood of admission to intensive care and a higher risk of mortality (7-10). The COVID-19 crisis and its consequences, such as reduced hospital access, modifications to cancer care and a lack of access to personal protective equipment has the potential to negatively affect patients' cancer treatments. This can cause concerns among oncologists, who must act on available evidence, and lead to anxiety in cancer patients (11, 12).

The WHO COVID-19 operational guidance on maintaining essential health services, emphasises the necessity of maintaining continuity of non-communicable disease treatments while reorganising medical practice in response to the outbreak (13). The establishment of effective patient flow including screening, triage and targeted referral is also recommended, as well as the implementation or expansion of telemedicine, especially in primary healthcare and for non-urgent activities (14, 15).

Across Europe, cancer care has been restructured to preserve high standards and continuity of care in the face of the challenges posed by the pandemic (16). Measures include limiting exposure to infection (by shifting to virtual assessments and follow-ups), rationalising treatments and limiting morbidity (by undertaking triage to identify patients with symptoms, delaying oncologic treatments in COVID-19 positive patients or ensuring vaccinations, for example influenza) (17). Notwithstanding measures taken by governments and healthcare providers, cancer patients are expected to face treatment disruptions that may recur in the future.

Following the reporting of the first COVID-19 case in Luxembourg on 1st March 2020, the government introduced measures to reduce the spread of SARS-CoV-2 (Supplementary Material Table A.1)(18). Lockdown measures introduced simultaneously for the entire country on 16th March 2020, were lifted in three phases

from 4 May 2020. During the lockdown period, all non-urgent medical appointments were cancelled by ministerial decree from the Luxembourgish Ministry of Health, which is responsible for hospital planning. The single health insurance system – the National Health Fund (*Caisse Nationale de Santé*) (19), enabled the rapid implementation of national measures to address the pandemic, including the opening of new advanced care centres (Supplementary Material A, Table A.1). As a result of Luxembourg’s unified health system, preventive measures were promptly implemented across the whole country. National decrees and healthcare reorganisations contributed to changes in the provision of cancer care. The incidence of COVID-19 cases decreased during this lockdown and remained low during June 2020 (Figure 1) (18). In parallel to the lifting of these ‘lockdown’ measures in early July 2020, national large scale testing was implemented. However, from early October 2020, the daily number of cases reported increased rapidly.

The WHO suggested surveys as a method to undertake rapid research to capture the observations of healthcare workers (20). In March 2020, clinicians in Italy published the results of a healthcare provider survey (5). The authors expressed the need for further international cooperation to share experiences of measures undertaken to maintain essential healthcare activity during the pandemic.

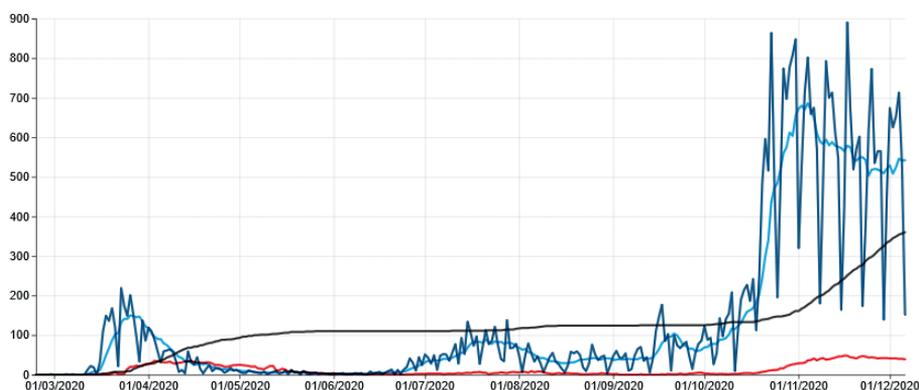


Figure 1: Dynamics of the epidemic in Luxembourg. (dark blue) Number of persons tested COVID+, (red) Number of persons in intensive care, (light blue) Number of persons tested COVID-19+ per day (7-day moving average), (black) Cumulative number of deaths (18)

This unprecedented situation raises important questions, including: ‘How did cancer care providers adapt their practice during this “lockdown” period in Luxembourg?’ and ‘What are the sources of potential pandemic effects on future mortality and incidence rates of cancer?’.

This study aims to improve the understanding of current and future potential impacts of COVID-19 on the clinical activity in oncology from the perspective of healthcare providers. This research enables a systematic assessment of the clinical changes implemented, which may have a long-term impact on cancer care.

## Materials and methods

A new 47-item online questionnaire was created and tailored to the Luxembourgish context. The survey was inspired by a previously published study reporting the reorganisation of Italian oncology departments in response to COVID-19 (5). A specific section on detailed types and decision criteria used for adjuvant or palliative cancer treatment changes (chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy) was added.

Our survey included four sections covering: general information on the respondent (Section 1: 3 questions), questions on the implementation of COVID-19 containment measures before and during the lockdown (Section 2: 14 questions), COVID-19 cases in cancer care units and their impact on clinical activities and treatment changes (Section 3: 27 questions), and information on the routine use of preventive measures in cancer patients as vaccination (Section 4: 3 questions).

The online questionnaire was developed using LimeSurvey (Limesurvey GmbH) (21). Responses were structured as multiple choice, Yes/No/ Not applicable or open questions. This study did not require ethical approval and was compliant with the European General Data Protection Regulation (GDPR), EU Regulation 2016/679.

Inclusion criteria were defined as medical oncologist active in clinics, with direct contact with patients in Luxembourg. Thus, we contacted all oncologists active in Luxembourg and gathered contact details via the membership of the Luxembourgish Society of Oncology (*Société Luxembourgeoise d'Oncologie*, SLO) (N=46).

The survey was sent to oncologists via email on 15 May 2020, during the first phase of the lifting of the lockdown measures. Two reminders were sent on 25<sup>th</sup> May and 7<sup>th</sup> June 2020. The survey closed on 23<sup>th</sup> June 2020.

The survey data was exported from LimeSurvey (Limesurvey GmbH) to Stata (StataCorp, Version 15, 2017) for descriptive analysis (21, 22). The data obtained is presented as a percentage of received responses compared to the total number of participants and included in bar charts.

We also analysed the daily number of radiotherapy sessions provided in Luxembourg between February and November 2020, as well as for previous years 2017-2019. The data was provided by the National Radiotherapy Centre (Centre François Baclesse), which delivers all radiotherapy sessions in Luxembourg with three linacs and one Cyberknife™ M6 (Accuray, Sunnyvale, California, USA). The reported number represents all external beam radiotherapy sessions delivered in Luxembourg including stereotactic body radiotherapy. Each session is a work unit financed by Luxembourgish Health Insurance (and possibly foreign insurance systems) and reflects the actual activity of all radiotherapy sessions delivery at national level. Monthly mean values and standard deviations have been compared and Six Sigma test performed.

## Results

Of the 46 medical oncologists contacted, 29 were active in clinics, with direct contact with patients in Luxembourg, and met the study inclusion criteria. The 17 excluded specialists were either pathologists or oncologists who practiced outside Luxembourg. 14 of the 29 eligible oncologists responded, with one empty questionnaire, resulting in 13 eligible responses and a response rate of 45%. Respondents represented all four hospitals in Luxembourg, which all provide oncology services; and the National Centre for Radiotherapy. The respondents were representative of the entirety of clinical oncology activities in Luxembourg. To simplify reporting, all results of multiple-choice questions in separate tables (Supplementary Material B, Tables C.2-C.4) and the main comments received are provided in the text below.

Results from Section 2 covering topics on the implementation of COVID-19 containment measures before and during the lockdown (Table B.2a), reveal that 100% of patients underwent a triage procedure before entering a hospital. If COVID-19 symptoms were present, 77% of respondents reported that patients were encouraged to contact the hospital before their appointment and to avoid visiting hemato-/onco-/radiotherapy departments if possible. 69% of respondents allowed family members to attend consultations in certain circumstances, for example if the patient was dying (77%) or bad news was expected (62%), but not for inpatient stays or day care visits. Before the lockdown, 77% of respondents undertook only face-to-face consultations and 23% used phone consultations (Figure 2, Table B.2a). During the lockdown, all respondents shifted to teleconsultations with 92% using phone consultations for an average of 83% (median 73% [10%-100%]) of consultations, and 23% using video consultations. Some respondents specified that teleconsultation tools were used for 100% of follow-up visits, but not for the initial diagnostic visit. Table B.2a shows that physical examination of asymptomatic patients, mainly for anamnestic consultations or follow-up, were stopped or reduced for an average of 76% (median 90% [30-100%]) of all consultations. Only 31% of respondents performed out-of-hospital medical practice, which also followed stricter contamination control measures (Table B.2b).

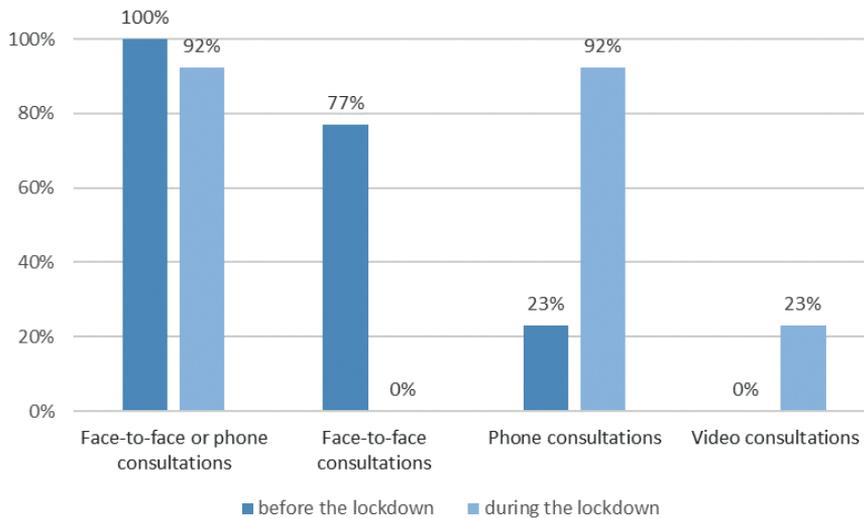


Figure 2: Use of alternative consultation tools before and during the lockdown period (16 March 2020 – 4 May 2020) in Luxembourg.

Table B.3 shows results from Section 3 covering topics on COVID-19 cases in cancer care units and their impact on clinical activities and treatment changes (cancelled or modified). 77% of respondents reported having changed previously defined cancer treatment plans with an average of 15% (median 10% [2%-50%]) of treatment plans changed. Palliative chemotherapy was the most commonly changed treatment plan, where 31% of the respondents reported cancer treatment cancellations, and 54% cancer treatment modifications (Figure 3, Table B.3). The highest average of treatment plans changed was reported for palliative immunotherapy, with an average of 18% of cancellation and 18% of modification.

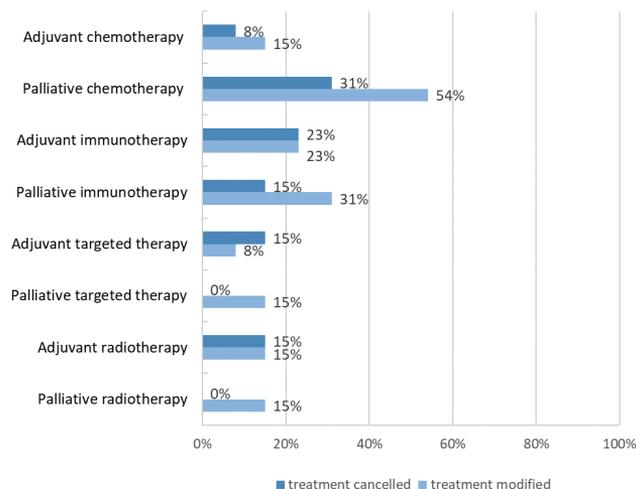


Figure 3: Types of treatment plan changes (%) made during the lockdown (16 March 2020 – 4 May 2020) in Luxembourg.

Respondents provided comments on changes to treatment plans. Palliative chemotherapy cancellations were highly dependent on patients' general health status and cancer treatment goals. Cancer treatment modifications entailed switches from systemic to oral chemotherapy, lower dose administrations and reductions of the total number of cancer treatment sequences. Immunotherapy was modified by doubling doses to reduce hospital visits or by extending treatment sequence durations from two to four weeks. The number of palliative hypofractionation in radiotherapy treatments was increased up to 50%. For targeted therapies, up to 90% of blood tests were performed at home. The restricted or no access to Magnetic Resonance Imaging (MRI) during the lockdown period resulted in delays to adjuvant radiotherapy.

In general, 38% of respondents expected a large backlog of oncology patients. 77% of respondents reported positive COVID-19 cases in healthcare providers in their department (Figure 4, Table B.3), mainly detected after contact with subjects at risk of infection (60%) or after diagnostic procedures during hospital triage (60%).

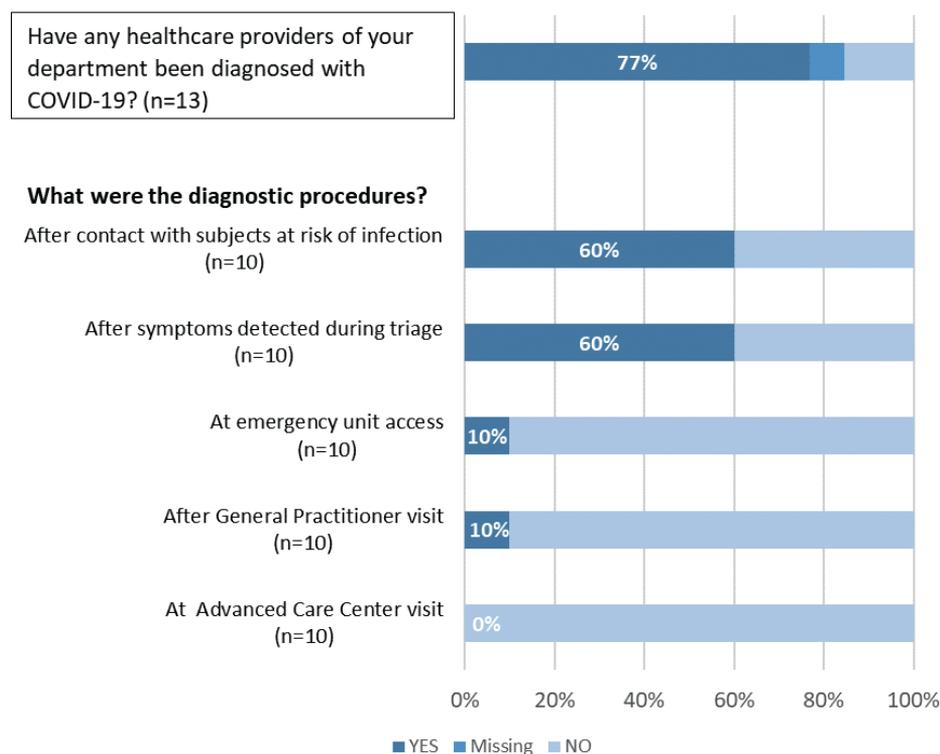


Figure 4: Healthcare workers diagnosed with COVID-19 (n=13) and if yes, the corresponding diagnostic procedures (n=10).

Responses to questions in Section 4 providing information on the routine use of preventive measures in cancer patients (Table C.4) illustrated that patients at risk received vaccination recommendations regardless of their cancer treatment. The most commonly recommended vaccination was against influenza (84%) versus pneumococcal (64%). Respondents underlined the aspiration to maintain triage procedures at medical care units' entrances, to further explore oral anticancer treatments if possible, and to continue teleconsultations following lockdown. Concerns about mental health impacts on cancer patients were also highlighted.

Outcomes of the survey are put into the context of cancer care provided at national level during and after the lockdown. Figure 5 displays the daily number of radiotherapy sessions provided in Luxembourg between 1<sup>st</sup> of January and 28<sup>th</sup> of November 2020 (day of article submission). The numbers are compared to the daily radiotherapy sessions delivery between 2017-2019. The figure shows that the number of radiotherapy sessions decreased by almost 23% in May 2020 compared to sessions provided in the previous years, and increased after lifting of the lockdown to reach pre-lockdown levels in June 2020. The number fell again from 23<sup>th</sup> of July 2020 and remained lower compared to previous years until the 23<sup>th</sup> of October 2020. In November 2020 the number of sessions delivered was comparable to previous years. Based on a comparison of monthly means and standard deviations, no statistically significant difference between the numbers of radiotherapy sessions delivered in 2020, compared to 2017-2019 was identified.

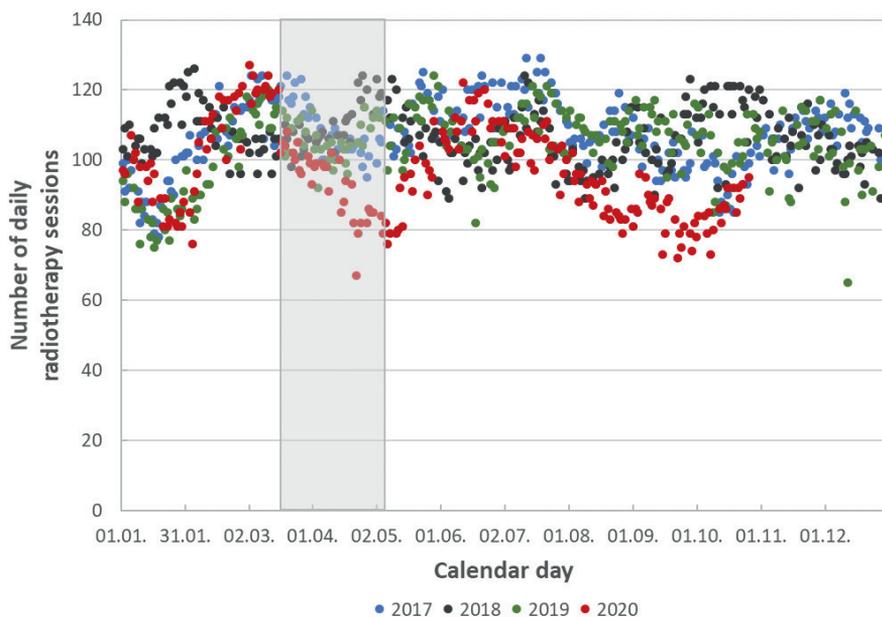


Figure 5: Number of patients treated by radiotherapy per day at the National Radiotherapy Centre from 24 February 2020 until 28 November 2020 and of the 2017-2019.

## Discussion

This study concomitantly provides a systematic overview of oncology departments reorganisation during the lockdown and an analysis of the daily number of radiotherapy sessions provided during and after the lockdown at national level in Luxembourg. Our results show that healthcare providers enacted a rapid and proactive response to the pandemic while trying to maintain the continuum of care. This response necessitated the implementation of infection control and prevention measures, of changes to chemotherapy and radiotherapy treatment plans, and the increased use of teleconsultations. These results are aligned to national and international advice on the provision of cancer care during the COVID-19 pandemic (23-25).

High infection rates required the rapid implementation of effective preventative measures such as adapted personal protective equipment, triage and vaccination recommendations (26). These measures that were introduced in oncology departments in Luxembourg and other countries are particularly important for cancer patients undergoing immunosuppressive treatments (27). The strict visit restrictions are in line with previously published studies (28, 29). It is recommended that strict containment measures for cancer patients undergoing treatment and reduced hospital visits should be maintained during the pandemic, including exceptions (30).

The European Society for Medical Oncology (ESMO) multidisciplinary expert panel (statement 2) published in July 2020 underlined the need to adapt cancer care prioritisation and cancer care intensity to the pandemic scenario of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) index and of the healthcare facilities and resources (23). Our findings show that hospital visits were reduced by moving to shorter radiotherapy fractionations and switching intravenous to oral treatment administrations, in order to diminish contamination risk for cancer patients undergoing anticancer treatments. Hypofractionated radiation therapy was recommended in several studies, however high difference in effectiveness are reported depending on the cancer type and patients conditions (28, 31). The shift to oral anticancer treatments or shorter radiotherapy fractionation is also presented in a general framework for prioritizing cancer care published by a Canadian research group (4). However, such general frameworks need to take account of various individual factors, including patients' general health status or treatment objectives, as highlighted by our results, where mainly palliative cancer care doses were reduced or cancelled. Treatment modifications also included dose adaptations, as reported in similar surveys (11, 31, 32). As a support for the decision-making process of risk-benefit evaluations, the global radiation therapy community started in early March 2020 an innovative approach of an online Twitter discussion and publication platform on recommendations on crucial steps of cancer radiotherapy during the pandemic (33). These outputs may support departments with reduced capacity to deliver radiotherapy fractions and enable discussions on the reallocation of priorities of adjuvant and palliative treatments.

Besides treatment plan changes, telemedicine is highlighted as a promising alternative tool to reduce or avoid in-hospital visits (34). Respondents reported a rapid shift from face-to-face consultations to teleconsultations during the lockdown, especially for follow-up and anamnesis. This was facilitated by the introduction of a new health insurance billing code for teleconsultation applicable during the lockdown. An increased use of teleconsultations may lead to its embedment into routine healthcare delivery, not only in the short - to medium-term, while the risk of infection remains high; but also in the longer-term. While clinicians may appreciate the benefits of telemedicine, limitations may arise from unforeseen consequences, in particular in palliative care (35). The shift to teleconsultations in cancer care during the pandemic and the need to address the challenges of virtual management is also reported for other countries (36). Survey respondents reported that while the implementation of phone consultations was relatively straightforward, video consultations posed more difficulties for various reasons including the user-friendliness of the teleconferencing tools, lacking guidance on teleconsultation quality and missing billing code after the lockdown. The ESMO statement 1 evaluated telehealth in oncology as an “excellent tool for real-time video consultations for primary care triage and interventions, such as counselling, medication prescribing and management, long-term treatment management and post-discharge coordination”, but recommended that face-to-face consultations should still be considered for patients with complex cancer needs, and an accompanying person should be allowed (23). However these cancer care changes may need to be combined with social and psychological support for cancer patients, while teleconsultations may also be an option for patient support.

This study’s results provide an insight into the delivery of cancer care during the pandemic in Luxembourg and will assist future interpretation of epidemiological data. At the individual level, medical oncologists face difficult decisions emphasizing the need for sharing experiences. A particular challenge faced by healthcare systems is the need to ensure patients’ safety, while maintaining adherence to guidelines and best practices. Information collection on treatment modifications supports healthcare professionals to establish evidence and to support further treatment changes implemented during the pandemic (16). Moreover, epidemiological data such as cancer registry data collected and reported for 2020 may be better understood in terms of changes to treatment and palliative care, and potential sources of annual incidence and mortality rate changes. For example, the Italian National Statistical Institute has published preliminary data showing shifts in the death rates for various chronic diseases, including cancer (37). Furthermore, these findings may help to better understand low medical unit attendances reported during the weeks after lockdown (38). To thoroughly investigate these shifts, actions taken by clinicians need to be first understood in the national context, and then potentially compared between countries.

The reduction of the number of radiotherapy sessions at national level reported in this article, highlights the important impact of public health prevention measures on cancer care. While we could surmise that the summer holidays may explain a certain tendency of decrease in-hospital treatments during the summer months (June-July 2020), a comparison with preceding years does not support this theory (39). Aligned to increasing number of COVID-19 cases, the low number of radiotherapy sessions provided between September 2020 and the end of October 2020 needs to be considered and discussed in oncology follow-ups. The interpretation and comparison of the number of radiotherapy sessions delivered need to take into account a constant increase of radiotherapy sessions delivery over the years and an increased number of hypofractionations, especially for breast cancer therapy, since mid-2019. Recently published articles predict a substantial increase in mortality in cancer patients due to the COVID-19 pandemic and urge policy interventions to address the back log of routine cancer diagnostic services and surgery interventions in patients with cancer (40, 41). The reduction in daily radiotherapy sessions delivery highlights the need to conduct further analysis on the relative efficacy of interventions undertaken using large observational studies (42).

There are certain limitations to our study. Our data represents a snapshot in time and ideally data would be collected on a longitudinal basis at regular intervals in order to gain insights into changes in clinical practice as the epidemic evolves and abates. Due to the complexity of the COVID-19 situation, it was difficult to collect data directly after this lockdown. The slight delay in collecting data may have resulted in recall bias as responses to the questionnaire relied on memory. Data on patients and other healthcare personnel's perspective on the risks and benefits of cancer treatment changes may represent an added value to provide a global picture of the impact of COVID-19 on cancer care.

## **Conclusions**

By using a combination of survey and clinical activity data, we provide a unique insight into the changes to cancer care in Luxembourg in response to a COVID-19 lockdown.

This rapid survey represents a picture of the situation at a particular point in time and may be expanded to other countries and diseases. The European Society for Medical Oncology (ESMO) has highlighted the value of cross-country cooperation and sharing of experiences and case studies on the continuity of cancer care during the pandemic (43). As we report decisions implemented at a national level, in a system where all preventative measures were implemented simultaneously, this study highlights the importance of rapid governmental decision-making to support clinical needs. In the event of an increase in infections, and/or of similar future emergencies, our results respond to several international calls for action in

cancer care and may help to guide clinicians to deliver patient care with minimal disruption. Furthermore, some approaches we outline may be adapted for the management of other non-communicable diseases (44).

## **Acknowledgements**

The authors warmly thank all oncologists who participated in this survey, thereby making this work possible. They would also like to express their gratitude to the Ministry of Health of Luxembourg for permitting the use of recorded number of COVID-19 cases over time in this study. They also thank Dr. Renée Otter for her expertise and review.

## **Data availability**

Data is available from the author on reasonable request. The blank version of the survey is available upon request.

## **Supplementary data**

Supplementary material A + B to this article can be found at the end of this article.

## **Funding**

This research work is conducted through in-kind contributions of authors. No funding was obtained for the present investigation.

## **Conflict of interest statement**

The authors have no conflicts of interest to declare for the present article.

## **Références**

1. The World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020 [cited 2020 15 December]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
3. Lou E, Teoh D, Brown K, Blaes A, Holtan SG, Jewett P, et al. Perspectives of Cancer Patients and Their Health during the COVID-19 Pandemic. *medRxiv*: the preprint server for health sciences. 2020:2020.04.30.20086652.

4. Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020;17(5):268-70.
5. Indini A, Aschele C, Cavanna L, Clerico M, Daniele B, Fiorentini G, et al. Reorganisation of medical oncology departments during the novel coronavirus disease-19 pandemic: a nationwide Italian survey. *Eur J Cancer*. 2020;132:17-23.
6. Gill S, Hao D, Hirte H, Campbell A, Colwell B. Impact of COVID-19 on Canadian medical oncologists and cancer care: Canadian Association of Medical Oncologists survey report. *Curr Oncol*. 2020;27(2):71-4.
7. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
9. De Azambuja E, Brandão M, Wildiers H, Laenen A, Aspeslagh S, Fontaine C, et al. Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis. *ESMO Open*. 2020;5(5).
10. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894-901.
11. Gasparri ML, Gentilini OD, Lueftner D, Kuehn T, Kaidar-Person O, Poortmans P. Changes in breast cancer management during the Corona Virus Disease 19 pandemic: An international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST). *Breast*. 2020;52:110-5.
12. Cinar P, Kubal T, Freifeld A, Mishra A, Shulman L, Bachman J, et al. Safety at the Time of the COVID-19 Pandemic: How to Keep our Oncology Patients and Healthcare Workers Safe. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020:1-6.
13. The World Health Organization (WHO). COVID-19: operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak: interim guidance, 25 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/essential\_health\_services/2020.1.
14. The World Health Organization Regional Office for Europe. Strengthening the health system response to COVID-19: technical guidance #1: maintaining the delivery of essential health care services while mobilizing the health workforce for the COVID-19 response, 18 April 2020. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020 2020. Contract No.: WHO/EURO:2020-669-40404-54161.

15. World Health Organization. Regional Office for Europe. Strengthening the health systems response to COVID-19: policy brief: recommendations for the WHO European Region (1 April 2020). Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020. Contract No.: WHO/EURO:2020-806-40541-54465.
16. Van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, Seamon K, Fröhling S, Jäger D, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med.* 2020;26(5):665-71.
17. El-Shakankery KH, Kefas J, Crusz SM. Caring for our cancer patients in the wake of COVID-19. *Br J Cancer.* 2020;123(1):3-4.
18. The Luxembourgish Government Ministry of Health. Coronavirus: COVID-19: situation update. 2020 [Available from: <https://msan.gouvernement.lu/en/dossiers/2020/corona-virus.html>].
19. Berthet F, Calteux A, Wolter M, Weber L, van Ginneken E, Spranger A, et al. Luxembourg: HiT in brief. World Health Organization Regional Office for Europe,. 2015.
20. The World Health Organization (WHO). A coordinated global research roadmap: 2019 Novel Coronavirus Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 15 December ]. Available from: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus\\_Roadmap\\_V9.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf).
21. Limesurvey GmbH. LimeSurvey: An open source survey tool [Computer software]. Hamburg, Germany: LimeSurvey Project. 2016.
22. Stata Cooperation. StataCorp 2015, Stata Statistical Software: Release 15. Stata Cooperation, College Station, TX: StataCorp LP. 2017.
23. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, Garassino M, Garrido P, Girard N, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Annals of Oncology.* 2020;31(10):1320-35.
24. Anil I, Arnold R, Benkwitz-Beford S, Branford S, Campton N, Cazier J-B, et al. The UK Coronavirus Cancer Monitoring Project: protecting patients with cancer in the era of COVID-19. *The Lancet Oncology.* 2020;21(5):622-4.
25. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-18.
26. Brandes AA, Ardizzoni A, Artioli F, Cappuzzo F, Cavanna L, Frassinetti GL, et al. Fighting cancer in coronavirus disease era: organization of work in medical oncology departments in Emilia Romagna region of Italy. *Future Oncol.* 2020;16(20):1433-9.

27. Arpino G, De Angelis C, De Placido P, Pietroluongo E, Formisano L, Bianco R, et al. Optimising triage procedures for patients with cancer needing active anticancer treatment in the COVID-19 era. *ESMO Open*. 2020;5(5).
28. Lambertini M, Toss A, Passaro A, Criscitiello C, Cremolini C, Cardone C, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open*. 2020;5(2).
29. Fuereder T, Berghoff AS, Heller G, Haslacher H, Perkmann T, Strassl R, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in oncology healthcare professionals and patients with cancer at a tertiary care centre during the COVID-19 pandemic. *ESMO Open*. 2020;5(5).
30. Belkacemi Y, Loaganadane G, Grellier N, Fonteneau G, Zaoui G, Coraggio G, et al. Radiation Therapy Department Reorganization during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak: Keys to Securing Staff and Patients During the First Weeks of the Crisis and Impact on Radiation Therapy Practice from a Single Institution Experience. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(4):644-50.
31. Thomson DJ, Yom SS, Saeed H, El Naqa I, Ballas L, Bentzen SM, et al. Radiation Fractionation Schedules Published During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of the Quality of Evidence and Recommendations for Future Development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(2):379-89.
32. Aeppli S, Eboulet EI, Eisen T, Escudier B, Fischer S, Larkin J, et al. Impact of COVID-19 pandemic on treatment patterns in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2020;5(Suppl 3):e000852.
33. Simcock R, Thomas TV, Estes C, Filippi AR, Katz MA, Pereira IJ, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;22:55-68.
34. Royce TJ, Sanoff HK, Rewari A. Telemedicine for Cancer Care in the Time of COVID-19. *JAMA Oncology*. 2020;6(11):1698-9.
35. Calton BA, Rabow MW, Branagan L, Dionne-Odom JN, Parker Oliver D, Bakitas MA, et al. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Telepalliative Care. *J Palliat Med*. 2019;22(8):981-5.
36. Tashkandi E, Zeeneldin A, AlAbdulwahab A, Elemam O, Elsamany S, Jastaniah W, et al. Virtual Management of Patients With Cancer During the COVID-19 Pandemic: Web-Based Questionnaire Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(6):e19691.
37. Istituto Nazionale di Statistica (Istat). Impact of the COVID-19 epidemic on the total mortality of the resident population in the first four month of 2020: Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health). 2020 [Available from: [https://www.istat.it/it/files/2020/06/Report\\_Istat\\_Iss\\_3June\\_en.pdf](https://www.istat.it/it/files/2020/06/Report_Istat_Iss_3June_en.pdf)].

38. Thornton J. Covid-19: A&E visits in England fall by 25% in week after lockdown. *Bmj*. 2020;369:m1401.
39. Centre National de Radiothérapie du Grand-Duché du Luxembourg. Activity Report 2019. Esch-sur-Alzette: Centre François Baclesse Centre National de Radiothérapie Asbl; 2019.
40. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1023-34.
41. Jones D, Neal RD, Duffy SRG, Scott SE, Whitaker KL, Brain K. Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):748-50.
42. Onesti CE, Rugo HS, Generali D, Peeters M, Zaman K, Wildiers H, et al. Oncological care organisation during COVID-19 outbreak. *ESMO Open*. 2020;5(4).
43. European Society for Medical Oncology (ESMO). Newsroom [Available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/supporting-oncology-professionals>].
44. Kluge HHP, Wickramasinghe K, Rippin HL, Mendes R, Peters DH, Kontsevaya A, et al. Prevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. *Lancet*. 2020;395(10238):1678-80.

**Table A.1: Timeline of key stages of COVID-19 pandemic in Luxembourg (status until November 2020)**

Date	Stage
01 March 2020	The first COVID-19 case was diagnosed and reported in Luxembourg
13 March 2020	The Luxembourgish Government implemented the first 'lockdown' measures. A series of measures was introduced as part of the infection control strategy focussing on isolation, quarantine of patients and persons at risk. Free movement of people was restricted and all non-essential businesses were closed. Measures included the closure of schools and childcare facilities, accompanied by a new type of leave for family reasons. During the 'lockdown', health professionals were only allowed to provide care for severe or urgent cases; care provided by medical practices, especially in non-hospital settings, was reduced to minimal levels. New advanced care centres were opened to provide diagnostic and treatment services in an ambulatory setting with the objective of separating the care of patients with and without COVID-19 symptoms. Simultaneously, doctors, dentists and midwives were encouraged to offer teleconsultations.
15 April 2020	The Luxembourgish Government communicates a step-by-step exit strategy:
4 May 2020	All previous clinical activities were resumed progressively, including face-to-face consultations for non-COVID patients (but only with fixed appointments).
	The 'lockdown' was lifted in three phases, with progressive easing of the social confinement measures. Social distancing instructions requiring the maintenance of a distance of 2 metres and the wearing of masks if it is not possible to maintain social distance continues. Schools were reopened and restrictions limiting outdoor gatherings to 20 people were lifted.
18 May 2020	Large scale testing was introduced and extent to cover regular testing possibilities at national level.
25 June 2020	Declaration of the end of the state of emergency ("Etat de Crise").
Early July 2020	Covid-19+ cases rise with Rs-values above 1.
26 October 2020	New reorganisation of hospital departments
25 November 2020	The Luxembourgish Government decides new restrictions measures, as closing of restaurants, bars and sport facilities, limiting visits to only two persons and urging citizens to limit their social contacts.
Sources: The Luxembourg Government Ministry of Health. Coronavirus: COVID 19, situation update. [cited 2020 01 September,]; Available from: <a href="https://msan.gouvernement.lu/en/dossiers/2020/corona-virus.html">https://msan.gouvernement.lu/en/dossiers/2020/corona-virus.html</a> . The Luxembourg Government. CORONAVIRUS COVID-19 REPRISE DE L'ACTIVITÉ MÉDICALE DÈS LE 4 MAI. 2020 [cited 2020 01 September,]; Available from: <a href="https://msan.gouvernement.lu/dam-assets/covid-19/reprise-activite-medicale/200429-santelu-reprise-activite-medicale-A4-FR-FINAL.pdf">https://msan.gouvernement.lu/dam-assets/covid-19/reprise-activite-medicale/200429-santelu-reprise-activite-medicale-A4-FR-FINAL.pdf</a>	

**Table B.2a: SECTION 2: Implementation of COVID-19 containment measures –**  
**Questions related to Luxembourg’s “lockdown” period (16 March 2020 - 4 May 2020)**

Survey questions	Responses (N=13)			
	Yes, n (%)	No, n (%)	Missing, n(%)	N/A, n(%)
<b>Before admission</b>				
Considering the actual COVID-19 pandemic, are all patients undergoing a triage procedure (e.g. body temperature measurements) before entering the hospital/clinic?	13 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Do you ask patients if they have had fever, respiratory symptoms or a possible contact with subjects at risk of infection 15 days before the visit?	9 (69)	3 (23)	1 (8)	0 (0)
Do you encourage patients:				
To contact hemato-/ onco-/ radiotherapy departments if they develop typical Covid-19 symptoms	10 (77)	2 (15)	1 (8)	0 (0)
To avoid visiting hemato-/ onco-/ radiotherapy departments if they have any typical Covid-19 symptoms on the day of consultation, or in case of scheduled day care unit visit or overnight stay	10 (77)	1 (8)	2 (15)	0 (0)
Do you perform a clinical check-up (symptoms):				
before entering the consultation room	7 (54)	5 (38)	1 (8)	0 (0)
before entering the day care unit	7 (54)	4 (30)	1 (8)	1 (8)
before entering the overnight stay hospitalization at of your department	8 (62)	2 (15)	1 (8)	2 (15)
Do you allow family members to attend:				
Consultations	4 (31)	9 (69)	0 (0)	0 (0)
Day care unit	1 (8)	12 (92)	0 (0)	0 (0)
Overnight stays in hospitalisation section of the hospital	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Only for some family members	5 (38)	8 (62)	0 (0)	0 (0)
If the patient is unable to enter alone	8 (62)	5 (38)	0 (0)	0 (0)
In case of a new diagnosis	6 (46)	7 (54)	0 (0)	0 (0)
If (possibly) bad news are expected	8 (62)	5 (38)	0 (0)	0 (0)
If the patient is dying	10 (77)	3 (23)	0 (0)	0 (0)
Other: palliative care	1 (8)	0 (0)	0 (0)	12 (92)
<b>General measures for risk reduction (in addition to social distancing &amp; hand washing) - before and during “lockdown” period(16 March 2020 - 04 May 2020)</b>				
Considering the period before “lockdown” in Luxembourg, have you implemented any containment measures (e.g. reducing patients’ access in case of contact with COVID-19 positive cases and/or presenting influenza-like symptoms)?	6 (46)	6 (46)	0 (0)	1 (8)
If yes, all follow-up visits (all patients) have been temporarily suspended (except urgent visits and visits which could not be postponed)	2 (15)	4 (31)	0 (0)	7 (54)
If yes, follow-up visits of patients aged above or equal to 65 years and/or with risk factors (e.g. comorbidities)	1 (8)	5 (38)	0 (0)	7 (54)
If yes, patients receiving adjuvant treatment(s)	0 (0)	6 (46)	0 (0)	7 (54)
Have you used alternative communication tools (e.g. telephone consultations) before the COVID-19 pandemic?				
Only face-to-face consultations	10 (77)	3 (23)	0 (0)	0 (0)
Yes, Phone consultations	3 (23)	10 (77)	0 (0)	0 (0)
Yes, Video consultations	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Considering the period during “lockdown” in Luxembourg, are you using alternative communication tools (e.g. telephone consultations)?				
Only face-to-face consultations	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Yes, Phone consultations	12 (92)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
If yes, to which extent (%):	Mean 73%; Median 83% [10-100%]			
Yes, Video consultations	3 (23)	10 (77)	0 (0)	0 (0)
If yes, to which extent (%):	/			
Have you reduced or stopped physical examination for most asymptomatic patients				
if yes, to which extent (%):	Mean 76%; Median 90% [30-100%]			

Do you reduce the frequency of blood sampling compared to previous standard patient care?	3 (23)	8 (61)	1 (8)	1 (8)
If yes, to which extent (%):	Mean 20%; Median 20% [10-30%]			
Do you perform CT examinations for tumour response evaluations less frequently	4 (31)	8 (61)	1 (8)	0 (0)
If yes, to which extent (%):	Mean 45%; Median 45% [10-80%]			
In case of routine blood sampling, do you also look for signs of viral infection?	3 (23)	9 (69)	1 (8)	0 (0)
Has your hospital and/ or care unit issued any guideline/ recommendation on cancer patients' management during the current COVID-19 pandemic?	10 (77)	2 (15)	1 (8)	0 (0)
Do you perform an out-of-hospital medical practice in oncology (e.g. cabinet médical)?	4 (31)	8 (61)	1 (8)	0 (0)
Do you use any other personal protective equipment (PPE), or provide any further safety recommendations, besides surgical masks and advice on frequent hand washing? Please specify	Surface disinfection in consultation rooms (table, chairs,...); protection measures reinforced in case of suspected COVID-19			
Before returning to work (after having had COVID-19 like symptoms), have healthcare workers to fulfil any other specific condition?	Negative COVID-19 test result, no fever, 14-days of quarantine			

**Table B.2b: Specific questions for out-of-hospital practice before admission**

Survey questions	Responses			
	Yes, n (%)	No, n (%)	Missing, n(%)	N/A, n(%)
<b>Before admission</b>				
Do you perform an out-of-hospital medical practice in oncology (e.g. cabinet médical)?	4 (31)	8 (61)	1 (8)	0 (0)
If yes, do you provide surgical masks to patients?	3 (23)	1 (8)	0 (0)	9 (69)
If yes, do you provide surgical masks to healthcare providers?	3 (23)	1 (8)	0 (0)	9 (69)
If yes, do you use non-sterile gloves for any patient care with direct patient contact?	3 (23)	1 (8)	0 (0)	9 (69)
If yes, do you currently perform disinfection more frequently?	4 (31)	0 (0)	0 (0)	9 (69)

**Table B.3: SECTION 3: COVID-19 cases in cancer care units and their impact on clinical activities**

Survey questions	Responses (N=13)			
	Yes, n (%)	No, n (%)	Missing, n(%)	N/A, n(%)
<b>Cancer treatment plan changes</b>				
Have you changed cancer treatment plans, defined before the "lockdown" period?	10 (77)	2 (15)	1 (8)	0 (0)
If yes, to which extent (%):	Mean 15%; Median 10% [2-50%]			
<b>Cancellation of treatment plans during "lockdown" period</b>				
Chemotherapy treatment plan cancelled				
Adjuvant	1 (8)	9 (69)	1 (8)	2 (15)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 15%; Median 15% [15%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
Palliative	4 (31)	7 (54)	1 (8)	1 (8)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 11%; Median 10% [5-20%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Performance > 3			
Immunotherapy treatment plan cancelled				
Adjuvant	3 (23)	7 (54)	1 (8)	2 (15)
If yes, to which extent (%):	Mean 18%; Median 18% [15-20%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Age > 65y			
Palliative	2 (15)	7 (54)	2 (15)	2 (15)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 18%; Median 18% [15-20%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Age > 70y			

Targeted therapy treatment plan cancelled				
Adjuvant	2 (15)	10 (77)	1 (8)	0 (0)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 18%; Median 18% [15-20%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Age > 65y			
Palliative	0 (0)	10 (77)	1 (8)	2 (15)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
Radiotherapy treatment plan cancelled				
Adjuvant	2 (15)	7 (54)	1 (8)	3 (23)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
Palliative	0 (0)	9 (69)	2 (15)	2 (15)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
<b>Modification of treatment plans during "lockdown" period</b>				
Chemotherapy treatment plan modified				
Adjuvant	2 (15)	8 (62)		
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 15%; Median 15% [15%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
Palliative	7 (54)	4 (31)		
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 14%; Median 10% [5-40%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Performance > 3			
Immunotherapy treatment plan modified				
Adjuvant	3 (23)	6 (46)		
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	Decision criteria: Age > 65y			
Palliative	4 (31)	6 (46)		
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 18%; Median 18% [15-20%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Age > 65y or Performance > 3			
Targeted therapy treatment plan modified	Yes, n (%)	No, n (%)	Missing, n(%)	N/A, n(%)
Adjuvant	1 (8)	7 (54)	3 (23)	2 (15)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	Age > 65y			
Palliative	2 (15)	8 (62)	2 (15)	1 (8)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	Mean 15%; Median 15% [15%]			
If yes, which decision criteria was chosen:	Age > 65y or Performance > 3			
Radiotherapy treatment plan modified				
Adjuvant	2 (15)	6 (46)	1 (8)	4 (31)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
Palliative	2 (15)	8 (62)	1 (8)	1 (8)
If yes, to which extent (%) of therapeutic sequences:	/			
If yes, which decision criteria was chosen:	/			
Do you estimate a large backlog of patients?	5 (38)	7 (54)	1 (8)	0 (0)
May you kindly share your references used for treatment plan changes (e.g.: cooperation with colleagues in other countries)?	ESMO, DGHO, ASCO guidelines; INCa-SFRO recommendations; recommendations HCSP COVID-19 and solid cancers; cooperation with Belgian colleagues (e.g videoconference about how to manage prostate cancer during the pandemic); references and strategies used by colleagues from other clinics in Luxembourg; practice modification has mainly been influenced by case by case evaluation			

In case a cancer patient was diagnosed with COVID-19, how has this diagnosis changed the treatment plan?	Treatment was interrupted (for 3-4 weeks, 14 days/ until the end of COVID-19 disease/ no treatment during active infection); adaptation of schedule and pathway; palliative situation: no intense treatments; no change in neo-adjuvant or adjuvant therapy; surprisingly , no outpatient was diagnosed with COVID-19, two inpatients in advanced palliative disease contracted COVID-19 : best supportive care was started			
<b>General organisation</b>				
Considering the “lockdown” situation, do you estimate your working activity in oncology has:	Yes, n (%)	No, n (%)	Missing, n(%)	N/A, n(%)
negligibly decreased	6 (46)	7 (54)	0 (0)	0 (0)
If yes, to which extent (%):	20-30			
significantly decreased	4 (31)	9 (69)	0 (0)	0 (0)
If yes, to which extent (%):	35-50			
Remained unchanged	1 (8)	12 (92)	0 (0)	0 (0)
Considering the “lockdown” situation, has your working activity been reorganized?	10 (77)	1 (8)	1 (8)	1 (8)
If yes, did the reorganisation addressed specific patient groups*:				
All follow up visits have been temporarily suspended (except urgent visits and visits which cannot be postponed)	9 (69)	1 (8)	0 (0)	3 (23)
Follow-up visits of all patients (all age groups) and/or with risk factors (e.g. comorbidities)	5 (38)	5 (38)	0 (0)	3 (23)
Follow-up visits of patients aged >= 65 years) and/or with risk factors (e.g. comorbidities)	2 (15)	8 (62)	0 (0)	3 (23)
Patients receiving adjuvant treatment(s)	1 (8)	9 (69)	0 (0)	3 (23)
Has the number of healthcare workers in your departments been reduced?	4 (31)	8 (62)	0 (0)	1 (8)
If yes, to which extent (%):	Mean 33%; Median 29% [13-40%]			
Have any healthcare providers of your department been diagnosed with COVID-19?	10 (77)	2 (15)	1 (8)	0 (0)
If yes, how*:				
Diagnostic procedures after contact with subjects at risk of infection	6 (46)	4 (31)	0 (0)	3 (23)
Diagnostic procedures after symptoms detected during triage	6 (46)	4 (31)	0 (0)	3 (23)
Diagnostic procedures during hospitalized patients and/or emergency unit access	1 (8)	9 (69)	0 (0)	3 (23)
Diagnostic procedures from General Practitioner	1 (8)	9 (69)	0 (0)	3 (23)
Diagnostic procedures from the four new Advanced Care Centres	0 (0)	10 (77)	0 (0)	3 (23)
Have you observed any potential diagnostic delays due to COVID-19?				
Due to teleconsultations	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Due to missed symptoms	4 (31)	9 (69)	0 (0)	0 (0)
No delay observed	6 (46)	7 (54)	0 (0)	0 (0)
Do you estimate that measures implemented reduce COVID-19 risk in oncology units?				
Yes, but negligibly: cancer patients are at high-risk and most treatment/ visits cannot be postponed	5 (38)	0 (0)	2 (15)	6 (46)
Yes, I think that limiting access to hospitals can significantly decrease the spread of infection towards the patients at risk	6 (46)	0 (0)	2 (15)	5 (38)
Do you perform multidisciplinary team meetings (RCP):				
face-to-face	4 (31)	8 (62)	1 (8)	0 (0)
by videoconference?	9 (69)	3 (23)	1 (8)	0 (0)
Legend: *reply all that apply / no data reported				

**Table B.4: SECTION 4: Routine application of preventive measures (e.g.: vaccinations) for cancer patients**

Survey questions	Responses (N=13)			
	Yes, n (%)	No, n (%)	Missing, n (%)	N/A, n (%)
In your department, are seasonal flu vaccinations recommended on a regular basis to patients undergoing systemic treatment?	11 (84)	0 (0)	1 (8)	1 (8)
In your department, are seasonal pneumococcal vaccinations recommended on a regular basis to patients undergoing systemic treatment?	6 (46)	3 (23)	2 (15)	2 (15)
If these vaccinations are regularly recommended, to which patients are these recommendations addressed?				
patients undergoing cytotoxic chemotherapy	6 (46)	6 (46)	0 (0)	1 (8)
patients undergoing immunotherapy	5 (38)	7 (54)	0 (0)	1 (8)
patients undergoing hormonal therapy or targeted therapy	4 (31)	8 (62)	0 (0)	1 (8)
patients in follow up	5 (38)	7 (54)	0 (0)	1 (8)
all patients at risk, regardless of ongoing cancer treatments or follow up	10 (77)	2 (15)	0 (0)	1 (8)
all patients	4 (31)	8 (62)	0 (0)	1 (8)



# Le sport de santé face à la crise du COVID-19

Charles Delagardelle<sup>1,2,3,4</sup>, Alexis Lion<sup>1,2,3</sup>

- 1 Fédération Luxembourgeoise des Associations de Sport de Santé, L-1445 Strassen, Luxembourg
- 2 Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs pour Cardiaques, L-1445 Strassen, Luxembourg
- 3 Luxembourg Institute of Research in Orthopedics, Sports Medicine and Science, L-1460 Luxembourg, Luxembourg
- 4 Department of cardiology, Centre Hospitalier du Luxembourg, L-1210 Luxembourg, Luxembourg

## 1. Introduction

Nous sommes en train de vivre une crise humanitaire sans pareille qui, au début de 2020, était unimaginable. A part ceux d'entre nous qui ont connu la 2ème Guerre Mondiale, et qui, hélas sont en train de disparaître, la crise sanitaire actuelle constitue le plus grand défi auquel nous sommes tous confrontés.

La vie continue et depuis le déconfinement de mai 2020 nous sommes à nouveau confrontés aux maladies chroniques classiques (maladies cardiovasculaires, oncologiques, métaboliques-endocrinologiques, neurologiques, orthopédiques, psychiatriques et autres) dont la prévention, le dépistage et la prise en charge ont été compromis par la crise sanitaire. Cependant toute la situation sanitaire devra être traitée désormais sous le joug de la menace persistante du COVID-19.

## 2. Facteurs de risque de complications médicales du COVID-19 : âge, maladies chroniques et condition physique

L'âge constitue un facteur de risque essentiel non-influencable pour presque toutes les maladies y compris le COVID-19. Une publication récente sur l'âge des patients décédés à Wuhan a montré une mortalité de 0,14% chez les patients atteints par COVID-19 âgés de moins de 60 ans et de 7,8 % chez les plus de 80 ans<sup>1</sup>. L'âge moyen de 84 ans des 113 patients décédés à Luxembourg (fin-juillet 2020 - date à laquelle le présent article a été rédigé) pendant la pandémie confirme ce constat<sup>2</sup>. Evidemment il n'y a, à priori, pas de remède pour réduire l'âge. Cependant on sait depuis longtemps que l'âge est une notion très relative qui est bien résumée dans l'adage que nous avons l'âge de nos artères.

De plus, des autopsies et des études épidémiologiques ont montré que la grande majorité des patients décédés étaient porteurs des mêmes facteurs de risque<sup>3-7</sup> qui, en pratique, sont souvent synonymes des maladies chroniques les plus fréquentes et les plus redoutables : diabète, hypertension artérielle, tabagisme, obésité et inactivité physique. Ces patients ont un risque significativement majoré de subir une atteinte par COVID-19 plus grave : soins intensifs, ventilation artificielle voire décès. La très grande majorité des patients décédés à Luxembourg avaient une ou plusieurs de ces maladies chroniques.

Il y a plusieurs cas de figure pour les facteurs de risque de COVID 19 : les patients âgés sédentaires avec plusieurs facteurs de risques ont un pronostic plutôt mauvais, mais de l'autre côté les patients âgés avec une condition physique conservée et les autres facteurs de risque contrôlés ont de bonnes chances de s'en sortir. Les patients plus jeunes sans facteur de risque s'en tirent relativement bien, mais des jeunes avec plusieurs facteurs de risque ont un pronostic mitigé.

L'activité physique bien adaptée contrecarre les effets négatifs de l'âge du système immunitaire (immunosénescence) entre autres par une mobilisation des lymphocytes, une sécrétion de myokines et une amélioration de la fonction endothéliale<sup>8</sup>. Il existe une relation étroite entre la condition physique et la réponse immunologique. On peut considérer l'activité physique comme une force salvatrice multifactorielle particulièrement importante pour les personnes âgées et obèses<sup>9</sup>. Depuis plusieurs décennies, l'activité physique est devenue un pilier de traitement dans beaucoup de maladies chroniques avec une efficacité remarquable pratiquement sans effets secondaires<sup>10-12</sup>. Parmi toutes les thérapies disponibles, ce traitement a de loin le meilleur profil coût/efficacité de toutes les thérapies disponibles<sup>13</sup>. Une activité physique bien adaptée augmente la survie et la qualité de vie et elle est comparable aux meilleurs traitements invasifs et médicamenteux<sup>13</sup>. Malheureusement seulement 15-20 % des patients éligibles suivent cette thérapie de façon adéquate<sup>14-16</sup>.

### **3. Les activités des associations de sport de santé avant la pandémie**

Le traitement par activité physique est désormais bien organisé et structuré dans beaucoup de maladies chroniques en cardiologie, pneumologie, endocrinologie (surtout pour le diabète et la surcharge pondérale), oncologie, neurologie, maladies rhumatismales et orthopédiques. Plus récemment quelques maladies psychiatriques, dépressions et « burn-out » utilisent l'activité physique de façon systématique. Une grande partie des patients concernés ont organisé des associations de sport de santé et, en 2016, une structure faitière, la Fédération Luxembourgeoise des Associations de Sport de Santé (FLASS), a été créée. La FLASS regroupe 10 organisations qui proposent des activités physiques thérapeutiques à des personnes atteintes de maladies chroniques. Grace au travail conséquent de ses différentes

organisations-membres, le nombre d'heures de cours d'activité physique thérapeutique a augmenté de 21% entre 2018 (1990 heures) et 2019 (2412 heures). En moyenne, il y avait 550 heures de cours par trimestre. La participation a également augmenté de 15,9% (14 088 participations en 2018 vs. 16 335 participations en 2019). Ainsi, une grande variété d'activité physique thérapeutique (par exemple : natation, aquagym, boxe, gymnastique, yoga) était proposée dans tout le Grand-Duché, de Mondorf-les-Bains à Weiswampach. Cette croissance a notamment été permise grâce au soutien financier et moral du Ministère de la Santé mais également des communes et des écoles qui mettent souvent gratuitement leurs infrastructures sportives à disposition. Afin d'augmenter encore l'offre et la participation, qui, après tout, reste faible par rapport au nombre de personnes potentiellement éligibles (selon une estimation de la FLASS, il y aurait plus de 18 000 personnes diagnostiquées chaque année pour une maladie chronique), la FLASS a entrepris un travail collaboratif en 2019 pour créer et implémenter un modèle de prescription d'activité physique<sup>11</sup>.

## **4. Restriction des activités pendant le confinement et le déconfinement**

En raison du nombre croissant de personnes atteintes du COVID-19 en Europe et de l'incertitude concernant les conséquences de cette nouvelle maladie, la FLASS a recommandé, en concertation avec la Direction de la santé, en date du 13 mars 2020 la suspension de tous les cours d'activité physique thérapeutique. En effet, les participants aux cours d'activité physique thérapeutique sont vulnérables en cas d'infection au COVID-19<sup>17,18</sup>. Bien consciente des effets néfastes potentiels du confinement sur la condition physique, la FLASS a recommandé déjà en date du 16 mars 2020 aux pratiquants de continuer une activité physique individuelle pendant le confinement en utilisant soit des vidéos soit des cours en ligne. Certaines organisations-membres de la FLASS ont alors proposé des cours en ligne en utilisant l'application Zoom. Cet outil est particulièrement adapté pour les activités physiques thérapeutiques dites « douces », par exemple le yoga et le pilates. En revanche, il est moins adapté pour des activités physiques plus dynamiques qui nécessitent une excellente connexion internet. De plus, la dimension sociale, très importante dans les sports de santé, n'est pas vraiment optimale avec les cours en ligne. Malgré cette offre virtuelle, le nombre d'heures d'activités physiques thérapeutiques était de 567 heures au 1er trimestre 2020, ce qui représente une diminution de 25% par rapport au trimestre précédent. Il était de 183 heures au 2ème trimestre 2020 (Figure 1), ce qui représente une diminution de 68% par rapport au trimestre précédent. Au cours du mois de mai 2020, la FLASS a organisé un sondage auprès des participants notamment pour connaître leurs niveaux d'activité physique pendant le confinement<sup>19</sup>. Les résultats montrent que 46% des personnes qui ont répondu (n = 71) pensaient être moins actifs par rapport à avant le confinement (31% des

participants déclaraient être autant actifs). Plus de la moitié des participants de l'enquête déclaraient ne pas utiliser les alternatives (i.e. vidéos et cours en ligne) proposées par les organisations-membres de la FLASS. Toutefois, une étude a montré que la recherche d'information sur Google concernant l'activité physique en Australie, Royaume-Uni et Etats-Unis avait remarquablement et immédiatement augmenté dès le début du confinement et elle avait duré au moins deux semaines<sup>20</sup>. Cela a été également confirmé au Grand-Duché sur la popularité du site internet [www.sport-sante.lu](http://www.sport-sante.lu), mais, hélas, la dynamique a duré moins longtemps (Figure 2). En parallèle des troisièmes et quatrièmes phases de déconfinement, la FLASS a indiqué le 12 mai 2020 et le 15 juin 2020 à ses organisations-membres la possibilité de reprendre les activités physiques thérapeutiques respectivement en plein air et en salle tout en veillant à respecter les recommandations du gouvernement : respecter les gestes barrières, ne pas se rassembler avant et après les cours, respecter la distanciation physique pendant les cours, limiter l'intensité de l'activité physique, ne pas partager le matériel et le désinfecter, et tenir une liste présence. Toutefois, cette réouverture fait face à plusieurs problèmes majeurs. D'une part, une grande majorité des infrastructures sportives (i.e. gymnases, piscines) mises à disposition par les communes et les écoles ne sont toujours pas accessibles. D'autre part, certaines organisations-membres (i.e. Parkinson Luxembourg, Fondation Cancer) qui disposent de leurs propres locaux ne peuvent plus organiser leurs cours car ils sont trop petits pour pouvoir respecter les règles de distanciations physiques (i.e. 4m<sup>2</sup> par participants). Par ailleurs, les organisations-membres peuvent être réticentes à reprendre les cours puisqu'elles sont responsables en cas de problème. De même, il est possible que certaines personnes aient peur de reprendre activité en groupe.

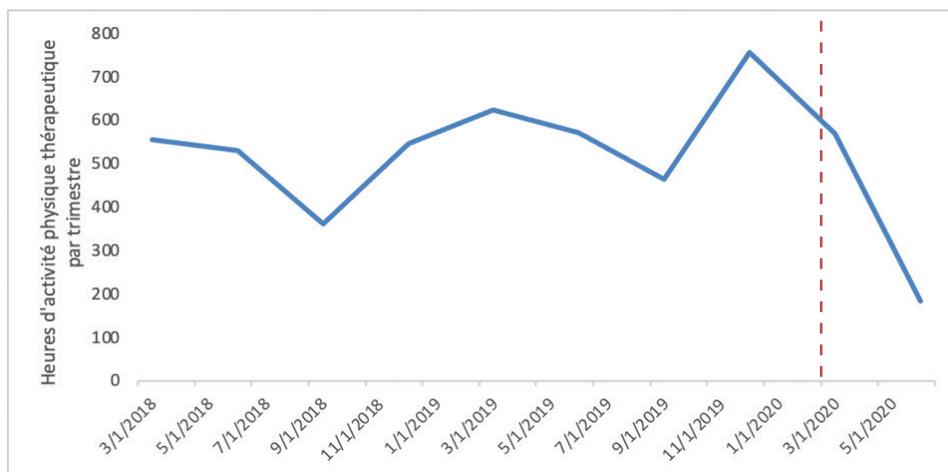


Figure 1. Nombre d'heures par trimestre d'activité physique thérapeutique offertes par les associations-membres de la FLASS. La ligne verticale pointillée rouge indique le début du confinement au Grand-Duché.

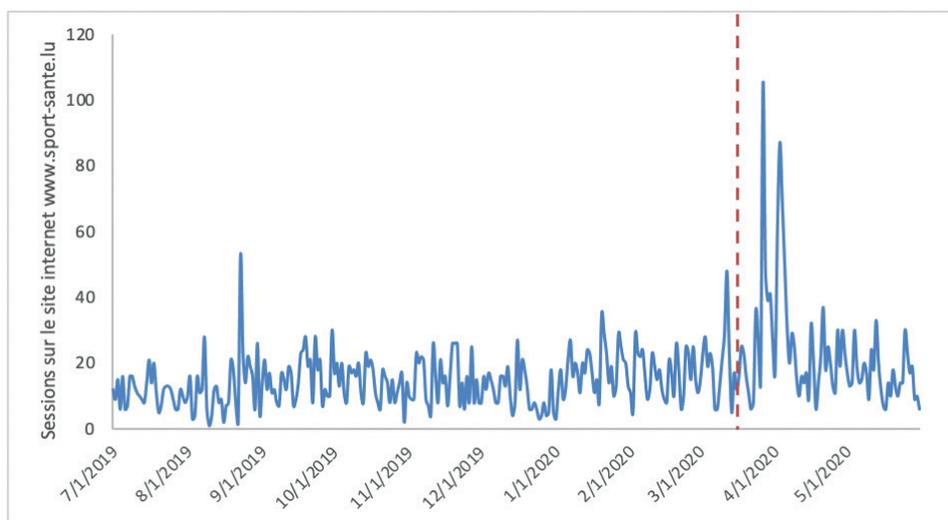


Figure 2. Nombre de visites sur le site internet [www.sport-sante.lu](http://www.sport-sante.lu). La ligne verticale pointillée rouge indique le début du confinement au Grand-Duché.

## 5. Organisation future et perspectives

La pandémie de COVID-19 bouleverse l'organisation des activités physiques thérapeutiques pour les personnes atteintes de maladies chroniques. Le confinement a mis entre parenthèse cette organisation entraînant une diminution des niveaux d'activités physiques<sup>19,21,22</sup>. Un déconditionnement physique est la suite logique d'un tel arrêt avec le risque d'entraîner une décompensation chez les malades chroniques<sup>23</sup>. De surcroît, cette rupture contrecarre la sensibilisation mise en place depuis de longues années. Le confinement a eu pour conséquence une augmentation du nombre de patients atteints de maladies chroniques<sup>22,24</sup> et auxquels s'ajoute les patients atteints d'une forme significative du COVID-19<sup>23</sup>, qui s'avère être une maladie dont on sait, entre temps, que plusieurs organes peuvent être touchés (i.e. poumon, cœur, système nerveux, intestin, etc.). Au même titre que les autres patients atteints de maladies chroniques, les personnes atteintes d'une forme cliniquement manifeste du COVID-19 devront bénéficier d'une rééducation par activité physique thérapeutique.

La pratique de l'activité physique et en particulier de l'activité physique thérapeutique, doit être renforcée à la fois pendant et en dehors des périodes de confinement. Evidemment, les conditions dans lesquelles s'effectuent les activités physiques des personnes atteintes de maladie chronique doivent tenir compte de leur risque accru de développer une forme sévère du COVID-19 mais ne doivent pas servir de prétexte à l'abandon de l'activité physique. De plus, si la période de confinement a conduit pour certains à une diminution ou à l'arrêt de l'activité physique, il est vital de les réengager dans une activité physique thérapeutique régulière. Cependant, le sport de santé dépend quasi exclusivement des communes et des écoles pour l'organisation des cours. Mais comme le COVID-19 est une maladie hautement

infectieuse et agressive, la mise à disposition des infrastructures sportives communales ou scolaires est devenue aléatoire. Dans ce contexte, la FLASS renouvelle sa proposition de créer des Maisons Sport-Santé sur le territoire du Grand-Duché de Luxembourg comme elles existent par exemple en France.

## 6. Références

1. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-677. doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
2. Coronavirus: COVID-19 - Ministère de la Santé // Le gouvernement luxembourgeois. <https://msan.gouvernement.lu/fr/dossiers/2020/corona-virus.html>. Accessed July 10, 2020.
3. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* May 2020. doi:10.7326/m20-2003.
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
5. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness | Coronavirus | COVID-19 | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed July 10, 2020.
6. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, David Batty G. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain Behav Immun.* 2020;87. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.059.
7. Stillfried S, Bülow RD, Röhrig R, et al. Autopsy registry can facilitate COVID-19 research. *EMBO Mol Med.* July 2020. doi:10.15252/emmm.202012885.
8. Duggal NA, Niemi G, Harridge SDR, Simpson RJ, Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol.* 2019;19(9):563-572. doi:10.1038/s41577-019-0177-9.
9. Grande AJ, Keogh J, Silva V, Scott AM. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity, and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(4). doi:10.1002/14651858.CD010596.pub3.
10. Lion A, Vuillemin A, Thornton JS, Theisen D, Stranges S, Ward M. Physical activity promotion in primary care: A Utopian quest? *Health Promot Int.* 2019;34(4):877-886. doi:10.1093/heapro/day038.
11. Lion A, Feiereisen P, Frisch A, et al. Physical activity prescription scheme: which model would work best for the Grand-Duchy of Luxembourg? *Bull Soc*

Sci Med Grand Duche Luxemb. 2020;In press.

12. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25:1-72. doi:10.1111/sms.12581.
13. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-229. doi:10.1016/s0140-6736(12)61031-9.
14. Rubin R. Although Cardiac Rehab Saves Lives, Few Eligible Patients Take Part. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(5):386-388. doi:10.1001/jama.2019.8604.
15. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
16. Mason C, Alfano CM, Smith AW, et al. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(6):1153-1161. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0141.
17. Sheldon TA, Wright J. Twin epidemics of covid-19 and non-communicable disease. *BMJ*. 2020;369:m2618. doi:10.1136/bmj.m2618.
18. Kluge HHP, Wickramasinghe K, Rippin HL, et al. Prevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. *Lancet*. 2020;395(10238):1678-1680. doi:10.1016/S0140-6736(20)31067-9.
19. Lion A, Delagardelle C. Rapport Questionnaire COVID-19. Strassen; 2020.
20. Ding D, del Pozo Cruz B, Green MA, Bauman AE. Is the COVID-19 lockdown nudging people to be more active: a big data analysis. *Br J Sports Med*. 2020;0(0):bj sports-2020-102575. doi:10.1136/bj sports-2020-102575.
21. Sport England. Exploring attitudes and behaviors in England during the COVID-19 pandemic. COVID-19 Briefing. <https://indd.adobe.com/view/793b48d5-bb-cd-4de3-a50f-11d241a506b3>. Published 2020. Accessed June 2, 2020.
22. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res*. May 2020. doi:10.1007/s40520-020-01601-4.
23. Woods J, Hutchinson NT, Powers SK, et al. The COVID-19 Pandemic and Physical Activity. *Sport Med Heal Sci*. May 2020. doi:10.1016/j.smhs.2020.05.006.
24. Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, et al. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. *JAMA Cardiol*. June 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2488.



# Thrombose massive sous-choriale ayant entraîné un retard de croissance intra-utérin sévère à 20 semaines d'aménorrhée chez une patiente présentant un utérus unicorne : case report.

D. Dewolf, A. Lourtie, D. Van Wymersch, M. Delaine

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL) - Maternité

## **Corresponding author:**

Delphine Dewolf (delphine.dewolf@student.uclouvain.be)

## **Abstract**

A massive subchorionic thrombohematoma is a rare placental condition. Very little is known about the pathogenesis and the etiology of this finding (1, 2). It can lead to fetal growth restriction, abnormal fetal and uterine Doppler, and ultimately intrauterine fetal demise (1, 3).

This is a case report of a 31 years-old female, Gravida 1 Para 0, who presented at 20 weeks gestational age with severe fetal growth restriction. The ultrasound revealed placental abnormalities such as heterogenous aspect and atypical thickness. Later during the pregnancy, based on ultrasound study and the presence of unilateral renal agenesis, we discovered a unicornuate uterus in the patient.

Following delivery, pathology examination revealed a massive subchorionic thrombohematoma.

With this case report, we would like to highlight the importance of antenatal ultrasound evaluation of the placenta as well as post-delivery placental pathology examination when fetal growth restriction is detected antenatally. Subchorionic thrombohematoma should be considered a possible etiology of fetal growth restriction.

Key words : obstetrical ultrasound, placental condition, subchorionic thrombohematoma, intra-uterine growth restriction.

## Résumé

La thrombose sous-choriale massive est une affection rare du placenta dont l'étiologie et la pathogénèse restent peu connues (1, 2). Elle peut engendrer un retard de croissance intra-utérin, des anomalies des Doppler utérins et fœtaux, voire une mort fœtale in utero (1, 3).

Nous présentons le cas d'une patiente de 31 ans, primigeste, nullipare, ayant présenté à 20 semaines d'aménorrhée (SA) un retard de croissance intra-utérin sévère. A l'échographie, le placenta présentait un aspect hétérogène et une épaisseur anormalement grande. Par la suite, en cours de grossesse, suite au diagnostic d'agénésie rénale unilatérale chez notre patiente, nous avons découvert qu'elle présentait un utérus unicorne initialement non connu. En post-partum, l'examen anatomopathologique du placenta a mis en évidence la présence d'une thrombose sous-choriale massive.

A travers ce cas, nous voulons souligner l'importance de l'examen échographique ainsi que de l'analyse anatomopathologique du placenta dans le cadre des retards de croissance intra-utérins (RCIU) diagnostiqués en anténatal. Il est également important de considérer la thrombose sous-choriale massive comme une étiologie possible du RCIU.

Mots-clés : échographie obstétricale, affection du placenta, thrombose sous-choriale, retard de croissance intra-utérin.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt au sujet de la publication de cet article.

## Introduction

La thrombose sous-choriale massive est une pathologie se définissant par la présence d'un hématome étendu séparant la plaque choriale et le parenchyme placentaire (3, 4, 5, 6).

Elle a été décrite pour la première fois en 1892 sous le terme de « mole de Breu » (4).

Il s'agit d'une affection rare du placenta (0,03%–0,08%) (5, 7) dont l'étiologie et la pathogénèse restent peu connues (1, 4, 5, 8).

La thrombose sous choriale massive a un pronostic extrêmement sombre (4, 5, 8, 9). Elle peut, en effet, engendrer un RCIU par insuffisance placentaire (5, 8, 10), des anomalies Doppler des artères utérines et fœtaux liées aux troubles circulatoires placentaires, une pré-éclampsie ou une mort fœtale in utero (1, 3, 4, 5, 11). On dénombre très peu de naissances vivantes en cas de thrombose massive sous-choriale (5).

Les conséquences de la thrombose sous-choriale dépendent de sa taille et de sa

localisation (4), mais également du terme de la grossesse lors de l'apparition de l'anomalie placentaire (5) et du degré d'insuffisance placentaire (1).

En cas de RCIU confirmé, il convient de faire un bilan complet car ce dernier peut être dû à une anomalie génétique, infectieuse ou vasculaire (2). L'insuffisance placentaire est la cause la plus fréquente de RCIU. Elle peut être liée à des anomalies maternelles, fœtales ou placentaires telles qu'une mauvaise implantation, une pré-éclampsie ou, comme dans notre cas, une thrombose massive sous-choriale (2, 3, 12).

Il est possible de faire le diagnostic de thrombose sous-choriale massive grâce à l'échographie ainsi qu'en imagerie par résonance magnétique (IRM) (1).

Les diagnostics différentiels de la thrombose sous-choriale massive sont d'autres lésions focales du placenta telles que les hématomes subamniotiques, intraplacentaires et rétroplacentaires, les kystes cytotrophoblastiques et les chorioangiomes (1).

Nous rapportons le cas d'un RCIU sévère détecté pour la première fois à 20 SA lié à une thrombose massive sous-choriale mise en évidence à l'examen anatomopathologique du placenta.

## Cas clinique

Nous présentons le cas de Madame P., âgée de 31 ans, primigeste, nullipare, ayant présenté un RCIU sévère lié à une thrombose massive sous-choriale à 20 SA.

Dans ses antécédents, elle présentait un souffle cardiaque avec un bilan cardiologique normal, une dépression traitée par sertraline ainsi qu'une allergie au latex et un tabagisme actif à 15 cigarettes par jour. Au niveau obstétrical, il s'agissait d'une première grossesse obtenue spontanément. La patiente était de groupe sanguin O rhésus positif et elle n'était immunisée ni pour la toxoplasmose ni pour le cytomégalovirus. Le reste des sérologies était sans particularité.

La patiente avait été initialement référée pour une clarté nucale mesurée à 5mm à l'échographie de dépistage du premier trimestre. Un test non invasif prénatal avait été réalisé et était normal pour un fœtus de sexe masculin. A 16 SA, une échographie pré-morphologique avait montré un fœtus avec des biométries conformes au terme ainsi qu'un examen morphologique sans particularité, avec notamment la disparition de l'épaississement de la clarté nucale. Le placenta était normalement inséré mais présentait un aspect hétérogène (Figure 1, 2).

Lors de l'amniocentèse réalisée à 17 SA dans ce contexte de clarté nucale épaissie, nous avons détecté un fœtus de sexe masculin, non porteur d'une trisomie 13, 18, 21 ni de micro-réarrangement chromosomique à l'analyse CGH-array.

Lors de l'échographie morphologique, à 20 SA et 3 jours, un retard de croissance sévère avec des biométries inférieures au 1e percentile a été mis en évidence. L'ex-

amen morphologique restait normal. En revanche, le placenta était épais (45mm), d'aspect hyperéchogène et hétérogène (Figure 3, 4).

À 24 SA, nous avons confirmé le retard de croissance sévère harmonieux, l'absence d'anomalie morphologique et le volume amniotique normal. Le placenta présentait toujours un aspect hyperéchogène et homogène au niveau de la corne tandis qu'au niveau de l'insertion du cordon, il était très hétérogène et épais (Figure 5, 6).

L'index de résistance du Doppler de l'artère ombilicale était supérieur au 95<sup>e</sup> percentile avec une diastole préservée. Le Doppler de l'artère utérine droite était pathologique avec présence d'une incisure proto-diastolique. Le Doppler de l'artère utérine gauche était non mesurable.

Une probable origine placentaire du RCIU a été évoquée au couple. Les autres causes de RCIU n'ont pour autant pas été exclues au vu du RCIU harmonieux et de la clarté nucale épaissie au premier trimestre.

Dans ce cadre, une échocardiographie fœtale a été réalisée par le cardiopédiatre et n'a pas mis en évidence d'anomalie morphologique cardiaque.

Le couple a également rencontré les généticiens, à qui la patiente a mentionné, pour la première fois, présenter une agénésie rénale unilatérale. Cette découverte, ajoutée au fait que le Doppler de l'artère utérine gauche était non mesurable, nous a fait suspecter la présence d'un utérus unicorne.

Face à ces résultats rassurants, il a été décidé de ne pas approfondir le bilan génétique.

A 25 SA et 2 jours, une stagnation de la croissance fœtale (persistance des biométries fœtales inférieures au 1<sup>e</sup> percentile) a été détectée. Après discussion pluridisciplinaire (pédiatres, obstétriciens et généticiens), le mauvais pronostic de la grossesse a été exposé au couple. Celui-ci souhaitait une prise en charge maximale.

Lors de l'échographie de suivi à 26 SA et 2 jours, le poids fœtal a été estimé à 434g (biométries inférieures au percentile avec stagnation franche de la croissance fœtale) (Figure 7). Un oligoamnios a été décelé. Le placenta était toujours épaissi et d'aspect hétérogène. Il y avait également une persistance des anomalies Doppler avec un indice de résistance au niveau de l'artère ombilicale supérieur au 99<sup>e</sup> percentile, mais avec une diastole préservée (Figure 8). Le Doppler du ductus veineux (Figure 9) et de l'artère cérébrale moyenne (Figure 10) étaient normaux.

Le jour de son échographie de suivi, la patiente présentait des contractions utérines douloureuses. Une échographie endovaginale a donc été réalisée et a montré un col efficace de 2 à 4 mm avec un large funnel.

La patiente a été hospitalisée dans le service de Maternal Intensive Care (MIC) pour une menace d'accouchement prématuré. Une cure d'atosiban par voie intra-veineuse ainsi qu'une maturation pulmonaire fœtale par injection de corticoïdes ont été ini-

tiées. La patiente s'est mise en travail malgré la tocolyse par voie intra-veineuse. Après discussion avec le pédiatre et l'obstétricien, au vu du peu de délai depuis la première injection de béthamétasone, de la prématurité, du RCIU sévère ainsi que du risque obstétrical pour une éventuelle grossesse ultérieure sur un utérus unicorne unicatriciel, il a été décidé de ne pas réaliser de césarienne.

Quelques heures plus tard, la patiente a accouché d'un enfant mort-né de 440 g de sexe masculin (Figure 11). La délivrance a été rapide, spontanée et complète. Le liquide amniotique était sanglant et de multiples caillots ont été mis en évidence.

Le couple n'a pas souhaité qu'une autopsie soit réalisée.

Les analyses anatomopathologiques ont montré un placenta pré-terme dont le poids (192g) se situait entre le 10<sup>e</sup> et 25<sup>e</sup> percentile, mesurant 10 × 8 cm dans ses principales dimensions et jusqu'à 7 cm d'épaisseur (Figure 12). L'insertion du cordon se faisait à 1cm du bord placentaire.

Le tissu placentaire était modifié par une thrombose sous choriale massive intéressant la quasi-totalité de la plaque choriale et s'étendant sur, au maximum, 4,2 cm d'épaisseur.

Par ailleurs, aucune lésion de villite, d'intervillite chronique ni de vasculopathie déciduale maternelle n'a été détectée sur les prélèvements examinés (Figure 13).

## Discussion

Dans le cas présenté, nous avons mis en évidence, lors des examens échographiques, un placenta d'échogénicité et d'épaisseur variable selon les endroits, un retard de croissance sévère et un oligoamnios. Nous avons également découvert, au cours de la grossesse, de manière fortuite, que la patiente présentait un utérus unicorne. L'étude des Doppler fœtaux a montré une dégradation au niveau de l'artère ombilicale au fur et à mesure de la grossesse.

Une origine placentaire du retard de croissance sévère a été évoquée, mais le diagnostic de thrombose sous choriale massive a été posé par l'examen anatomopathologique du placenta.

### 1. Apport de l'échographie

L'échographie reste l'examen de référence dans l'étude du placenta face à un retard de croissance. Un placenta est décrit par sa taille, sa forme, son aspect et son implantation (12).

Dans une revue de la littérature de 2019 traitant du rôle de la morphométrie placentaire, on insiste sur l'importance de réaliser une étude succincte de l'aspect échographique du placenta. En effet, celle-ci permettrait d'améliorer l'identification

des fœtus à risque de complication de type RCIU lié à une insuffisance placentaire (12). En effet, dans notre cas, le placenta avait déjà un aspect atypiquement hétérogène dès 16 SA (Figure 1,2), donc bien avant la mise en évidence du RCIU diagnostiqué vers 20 SA.

Une autre étude montre que l'étude échographique des thromboses massives sous-choriales peut révéler de larges zones hyperéchogènes proches de la plaque chorionique ce qui indique une hémorragie (4). Une autre étude avance que la thrombose massive sous-choriale pourrait se présenter comme une masse hétérogène, homogène ou encore hypoéchogène au niveau du chorion et pourrait se présenter sous la forme d'une placentomégalie (5).

Un case report reprenant deux cas de RCIU dus à une thrombose massive sous-choriale décrit le même type d'anomalies échographiques que celles présentes chez notre patiente (8), à savoir un placenta présentant des zones hyperéchogènes homogènes ainsi que des zones hétérogènes (Figure 5, 6).

L'épaisseur du placenta joue également un rôle sur la croissance fœtale : deux études, l'une de 2004 et l'autre de 2007, ont respectivement démontré qu'un placenta d'une épaisseur de plus de 4 cm ou dont l'épaisseur correspondait à plus que 50% de la longueur du placenta était prédictif d'un RCIU (13, 14).

Face à une placentomégalie associée à un RCIU, la thrombose massive sous-choriale doit faire partie du diagnostic différentiel (8).

Dans notre cas, le placenta mesurait 4,5cm d'épaisseur lors de l'échographie réalisée à 20 SA et 3 jours (Figure 4).

En échographie, les hématomes ne sont pas évidents à différencier du parenchyme placentaire et leur aspect peut varier.

Comme cela a été montré dans les études de Fumi et al. et de Wang et al., un signe échographique qui peut aider à établir le diagnostic de thrombose massive sous-choriale est celui du « niveau liquide-liquide ». Ce signe serait dû à une sédimentation du saignement de manière séquentielle avec une partie des caillots sanguins sous forme solides et une autre sous forme liquide (9) ou à une étape subaiguë de l'hémorragie (15).

## **2. Apport de l'étude des Doppler**

Le placenta ne semble pas être un matériel inerte : il s'adapte à son environnement, aux demandes et à ses apports (12). La fonction placentaire peut être appréciée « in vivo » via la mesure des Doppler de l'artère utérine, ombilicale et cérébrale moyenne (12).

En cas de thrombose massive sous-choriale, la conservation d'un spectre du Doppler de l'artère ombilicale normal semble être un facteur pronostique favorable

pour l'issue de la grossesse. En effet, dans leur étude, Alajari et al. ont observé la survie de 7 cas sur 9 avec des Doppler de l'artère ombilicale normaux. Dans leur série, la cause de mortalité périnatale était largement en relation avec la très grande prématurité (64% d'accouchement avant 32SA) et/ou un RCIU sévère avec des Doppler de l'artère ombilicale pathologiques.

Dans leur série, ils ont également mis en évidence plusieurs mécanismes physiopathologiques d'origine placentaire qui seraient la cause des anomalies au niveau des Doppler des artères ombilicales. Ces observations suggèrent qu'il existe plusieurs mécanismes (extension de la thrombose, formation anormale des villosités et infarctus) possibles agissant ensemble et étant responsables de la haute mortalité périnatale.

Une étude de 2009 suggère que les suspicions de RCIU avec des Doppler de l'artère utérine pathologiques sont plus à risque de complications fœtales et ce, même si les Doppler de l'artère ombilicale sont normaux, qu'il y ait ou non une thrombose massive sous-choriale (16).

En ce qui concerne notre patiente, nous avons mis en évidence la présence d'un Doppler de l'artère utérine droite pathologique avec une anomalie du Doppler de l'artère ombilicale, dès 20 SA. Au fur et à mesure de la grossesse, nous avons pu observer une dégradation du Doppler de l'artère ombilicale.

### **3. Apport de l'IRM**

En complément de l'étude placentaire par échographie, la revue de la littérature suggère l'utilité d'une imagerie par résonance magnétique pour l'exploration plus précise et moins subjective de la taille et de l'aspect du placenta (12). L'analyse par IRM permet notamment de détecter la présence de sang ou de liquide au sein du placenta (17).

Dans l'étude de Linduska et al., 9 des cas de thromboses sous-choriales massives sur 14 ont été confirmés grâce à l'IRM.

La thrombose sous-choriale massive se caractérise par un signal hypointense en séquences T1 et T2 en IRM au niveau de la zone marginale et hyperintense au bord en séquence T1 (18).

En outre, le mode SSFP (steady-state, free-precession) de l'IRM peut être utilisé pour montrer clairement la disposition de l'hématome, du placenta, du cordon ombilical et du fœtus (18)

Une étude de 2018 a montré qu'une analyse combinée des caractéristiques de forme et de texture du placenta par IRM permettrait de détecter les grossesses à risque de RCIU avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 87% (19).

Selon Miyagi et al., l'IRM serait utile afin de faire la différence entre la thrombose

massive sous-choriale et d'autres atteintes placentaires telles qu'un décollement placentaire chronique ou une dysplasie mésoenchymateuse placentaire.

#### **4. Mauvais pronostic fœtal**

Le pronostic fœtal est très sombre : seules 6 grossesses sur 10 résulteraient en une naissance vivante et seulement dans 2 cas à terme (5, 9).

En 2018, Fumi et al. ont montré que l'âge gestationnel moyen de la naissance était de 29,9 SA, que le poids de naissance moyen était de 1076 g et que le taux de mortalité était environ de 46,5 % avec un RCIU dans 55,8 % des cas. Dans notre cas, la naissance a eu lieu à 26 SA et 3 jours et l'enfant mort-né pesait 440g (Figure 11).

Le pronostic dépend de l'âge gestationnel de la naissance, du degré de RCIU et des Doppler ombilicaux fœtaux (11). En effet, dans le cas où la croissance reste normale avec un bon Doppler de l'artère ombilicale, le pronostic pourrait être favorable avec une bonne survie périnatale (11).

#### **5. Au sujet de l'examen anatomopathologique**

L'examen anatomopathologie doit décrire, au niveau macroscopique, le poids, le diamètre, la surface, l'épaisseur, la forme et la localisation de l'insertion du cordon ombilical (12).

On sait qu'une surface placentaire importante donne des poids de naissance plus élevés (20).

En temps normal, l'épaisseur du placenta n'excède pas 40 mm. Dans le cas de la thrombose massive sous-choriale, une placentomégalie est souvent observée (9). Dans notre cas, nous avons mis en évidence un placenta de 192 gr mesurant 10x8 cm dans ses principales dimensions et jusqu'à 7 cm d'épaisseur. L'insertion du cordon se faisait de façon marginale, à 1 cm d'un bord.

Au niveau microscopique, il est également décrit que les lésions anatomopathologiques (thromboses, villite, ...) au niveau du placenta sont plus fréquentes en cas de RCIU (20).

Chez notre patiente, il existait une thrombose sous-choriale étendue intéressant la quasi-totalité de la plaque choriale qui était très probablement responsable du RCIU. Il n'y avait pas de vasculopathie déciduale maternelle ni de lésion de villite ou d'intervillite chronique.

#### **6. La thrombose sous-choriale, une possible cause de RCIU**

La thrombose sous-choriale massive doit entrer dans le diagnostic différentiel des causes de RCIU. Ce diagnostic doit d'autant plus être évoqué si le RCIU est associé à une placentomégalie (9).

Peu d'articles traite de cette anomalie (3), mais ce diagnostic doit absolument être suggéré face à des RCIU dont l'origine semble non génétique et lorsque l'on met en évidence des anomalies échographiques telles qu'un placenta irrégulier, épais ou d'aspect hétérogène (8).

## 7. Mesures préventives

L'examen anatomopathologique est indispensable en cas de RCIU pour permettre un diagnostic étiologique et la mise en œuvre éventuelle de mesures thérapeutiques préventives en cas de grossesses ultérieures (2).

Cependant, Alanjari et al. suggèrent qu'il est peu probable qu'un traitement anti-coagulant préventif par héparine puisse inverser la pathogénèse de cette maladie, car il semblerait que plusieurs mécanismes opèrent ensemble pour engendrer un si haut taux de mortalité (11).

De plus, plusieurs auteurs ont décrit des cas de thrombose massive sous-choriale chez des patientes sous traitement anti-coagulant (4, 21).

## Conclusion – take home messages

La thrombose sous-choriale massive est une pathologie rare ayant un pronostic très sombre. Elle peut être diagnostiquée au moyen d'une évaluation échographique du placenta.

Cet examen échographique du placenta est évidemment nécessaire lors du bilan de RCIU car la thrombose sous-choriale massive fait partie des diagnostics différentiels des étiologies des RCIU. De plus, face à un placenta d'aspect atypique, il faut évoquer un risque de RCIU par insuffisance placentaire et dès lors, adapter le suivi de la grossesse.

L'IRM peut nous aider à faire le diagnostic car elle permet une analyse plus fine et plus objective du placenta. D'autres techniques telles que l'échographie Doppler et l'échographie 3D peuvent également être utiles dans l'évaluation du placenta.

Même si l'échographie, aidée ou non par l'IRM, reste le principal outil de diagnostic en pré-natal, le plus souvent, celui-ci est posé en post-natal au moyen de l'examen anatomopathologique.

Ce dernier est indispensable pour faire le diagnostic définitif. Il doit toujours être réalisé face à un RCIU pour permettre de mettre en place d'éventuels traitements prophylactiques lors des grossesses ultérieures. Dans le cas de la thrombose massive sous-choriale, il semblerait qu'un traitement anticoagulant ne changerait pas l'issue de la grossesse.

Enfin, il ne faut pas oublier l'importance de la pluridisciplinarité (pédiatres,

génétiens, obstétriciens, échographistes, anatomopathologistes, ...) pour permettre une prise en charge adéquate.

D'autres études doivent encore être réalisées sur la thrombose massive sous-choriale pour mieux comprendre sa physiopathologie et ses caractéristiques échographiques et IRM afin de mieux guider la prise en charge.



Figure 1 : Image échographique du placenta à 16 SA



Figure 2 : Image échographique du placenta à 16 SA



Figure 3 : Image échographique du placenta à 20 SA et 3 jours, épaisseur mesurée à 45.5mm



Figure 4 : Image échographique du placenta à 20 SA et 3 jours



Figure 5 : Image échographique du placenta à 24 SA



Figure 6 : Image échographique du placenta à 24 SA

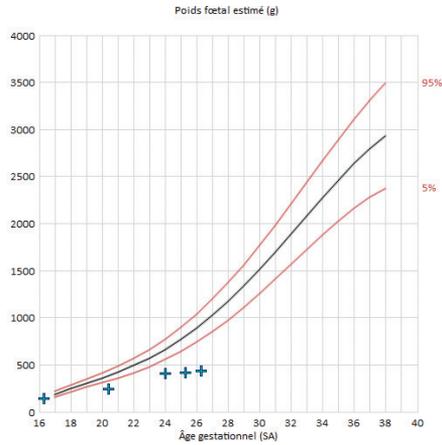


Figure 7 : Courbes du poids foetal estimé à 26 SA et 2 jours

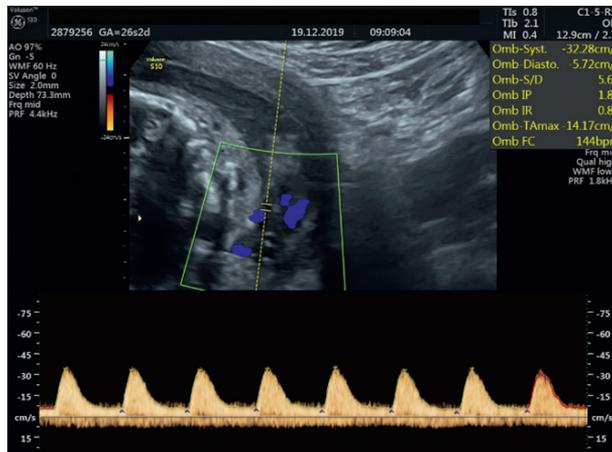


Figure 8 : Doppler de l'artère ombilicale à 26 SA et 2 jours



Figure 9 : Doppler du ductus veineux à 26 SA et 2 jours

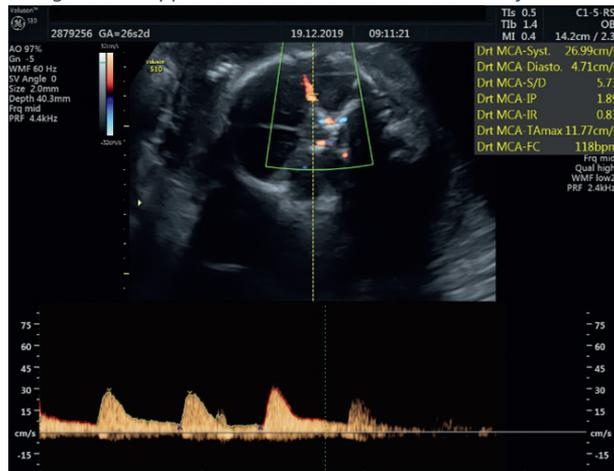


Figure 10 : Doppler de l'artère cérébrale moyenne à 26 SA et 2 jours



Figure 11 : fœtus mort-né à la naissance



Figure 12 : examen anatomopathologique : placenta : aspect macroscopique

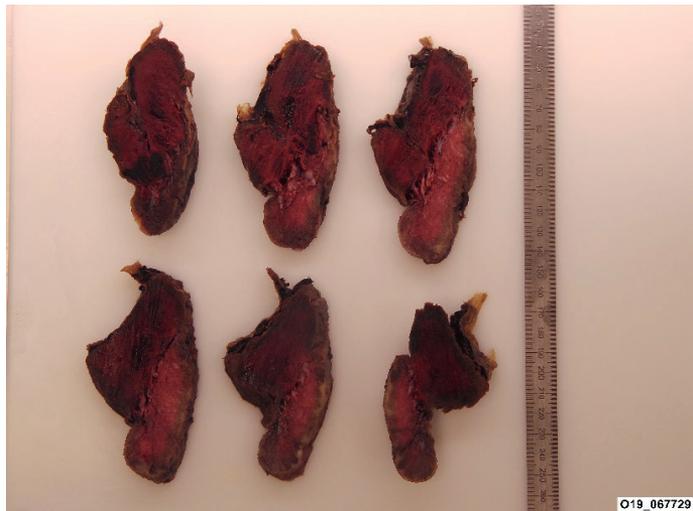
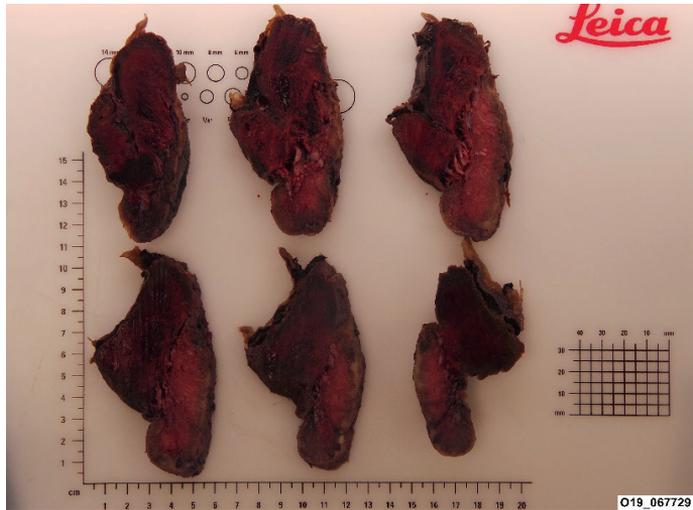


Figure 12 : examen anatomopathologique : placenta : aspect macroscopique

## Références

1. Barinova IV, Kondrikov NI. Massive subchorial thrombosis. *Arkh Patol.* 2012 Nov-Dec ; 74 (6) : 57-60.
2. Zaida H, Lamalmi N, Malihi A, Barkat A, Alhamany Z. Les lésions histopathologiques du placenta au cours de retard de croissance intra-utérin sévère : à propos d'un cas clinique. *Pan African Medical Journal.* 2019 ; 34 : 56.
3. Marcorelles P. L'examen du placenta dans le retard de croissance intra-utérin. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2013 ; 42, 996-1007.
4. Miyagi M, Kinjo T, Mekar K, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. Massive Subchorionic Thrombohematoma (Breus' Mole) Associated with Fetal Growth Restriction, Oligohydramnios, and Intrauterine Fetal Death. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019 ; 9510936.
5. Fung TY, To KF, Sahota DS, Chan LW, Leung TY, Lau TK. Massive subchorionic thrombohematoma: a series of 10 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 ; 89 (10) : 1357-61.
6. Fox H, Sebire NJ. *Pathology of the placenta.* Philadelphia, WB Saunders, 2007. Pp. 116-30.
7. Shanklin D. R., Scott J. S. Massive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole) *British Journal of Obstetrics and Gynaecolog.* 1975;82:476-487.
8. Thomas D, Makhoul J, Muller C. Fetal growth retardation due to massive subchorionic thrombohematoma : report of two cases. *J. Ultraound Med.* 1992 ; 11 : 245-247.
9. Fumi Y, Shigeru A, Mizuha O, Etsuko M, Massive subchorionic hematoma (Breus' mole) presents a variety of ultrasonic appearances: A case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2019 Apr; 7(4): 744-748.
10. Nishida N, Suzuki S, Hamamura Y, Igarashi K, Hayashi Z, Sawa R, et al. Massive subchorionic hematoma (Breus' mole) complicated by intrauterine growth retardation. *J Nippon MedSch.* 2001;68:54-7.
11. Alanjari A, Wright E, Keating S, Ryan G, Kingdom J. Prenatal diagnosis, clinical outcomes, and associated pathology in pregnancies complicated by massive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole). *Prenat Diagn.* 2013 ; 33 (10) : 973-8.
12. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W et al. The possible role of placental morphometry in the detection of fetal growth restriction. *Frontiers in physiology.* 2019 January ; 9 : 1884.

13. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. 2004 ; 25, 735–741 .
14. Toal M, Keating S, Machin G et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008 ; 198, 3300.
15. Wang L, Zhou Q, Li L, Zeng S. Unique fluid-fluid level ultrasonic appearance in subacute placenta abruption with massive subchorionic hematoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 141: 391-392.
16. Ghosh G, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2009 ; 116, 424-430.
17. Kojima K, Suzuki Y, Makino A, Murakami I, Suzumori K. A case of massive subchorionic thrombohematoma diagnosed by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther.* 2001 Jan-Feb; 16(1):57-60.
18. Linduska N, Dekan S, Messerschmidt A et al. Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation. *Placenta.* 2009 Jun; 30(6):555-9.
19. Dahdouh S, Andescavage N, Yewale S et al. In vivo placental MRI shape and textural features predict fetal growth restriction and postnatal outcome. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018 ; 47, 449–458.
20. Tachibanam M, Nakayama M, Miyoshi Y. Placental examination : prognosis after delivery of the growth-restricted fetus. *Current Opinion Obstet. Gynecol.* 2016 ; 28 : 995-100.
21. Usta I. M., Abdallah M., El-Hajj M., Nassar A. H. Massive subchorionic hematomas following thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2004;103(5):1079–1082.

