COVID-19

Revue scientifique hebdomadaire

29 août -11 septembre

Cette revue scientifique hebdomadaire présente un aperçu des données scientifiques nouvellement disponibles sur la COVID-19 au cours de la période en question. Il s'agit d'un examen des sujets et articles importants en la matière, et non d'un guide pour la mise en place d'une politique ou d'un programme particulier. Les résultats présentés sont sujets à modification au fur et à mesure que de nouvelles informations voient le jour. Tout commentaire et retour sont appréciés : covid19-eiu@vitalstrategies.org.

ANALYSE APPROFONDIE

Autorisation d'utilisation d'urgence (AUE) de médicaments durant la pandémie de COVID-19, dans la perspective d'une éventuelle AUE pour un vaccin contre la maladie.

Message clé : L'autorisation d'utilisation d'urgence correspond à une procédure qui permet aux autorités fédérales de réagir par des moyens appropriés à des urgences nationales en simplifiant l'examen et l'utilisation de produits médicaux par rapport à la procédure d'autorisation normalisée. Pendant l'épidémie de COVID-19, cette autorisation d'utilisation d'urgence a joué un rôle majeur en permettant aux développeurs de lancer des tests, des équipements de protection individuelle, de nouveaux ventilateurs/ respirateurs et, plus récemment, des traitements offrant un bénéfice supérieur au risque. Il est possible qu'un candidat vaccin contre la COVID-19 puisse prétendre à ce type d'autorisation au cours des prochains mois si les données de sécurité et d'efficacité disponibles le permettent. Cet événement sans précédent est décrit comme l'enjeu le plus important que la Food and Drug Administration (FDA) ait jamais eu à affronter à notre époque. Ses implications sont considérables pour les autorités de santé publique, les développeurs et les fabricants de vaccins, mais aussi le public de façon générale, alors que les États-Unis tentent de trouver une issue à la pandémie.

Aux États-Unis, beaucoup s'attendent à ce qu'une éventuelle autorisation d'utilisation d'urgence (AUE) soit délivrée par la Food and Drug Administration (FDA) pour un vaccin anti-COVID-19 au cours des prochains mois, compte tenu des parutions récentes dans les médias, des déclarations du gouvernement et des avis émis par les experts. La finalité de ce document est de synthétiser les étapes nécessaires en matière de recherche et de procédures règlementaires pour qu'un vaccin, ou tout autre produit médical non autorisé, puisse bénéficier d'une autorisation d'utilisation d'urgence. Il passera également en revue les candidats vaccins faisant actuellement l'objet d'études de phase 3 aux États-Unis.

Les mécanismes qui permettent une utilisation en urgence de produits médicaux non autorisés (des médicaments parmi lesquels des antiviraux et des antidotes, des produits biologiques tels que des vaccins et des produits sanguins, ainsi que des dispositifs dont des tests diagnostiques et des équipements de protection individuelle) ou l'utilisation en urgence de produits médicaux pour des indications hors AMM ont été instaurés en 2004 par le biais d'amendements au Federal Food, Drug and Cosmetic Act de 1937. Des éléments législatifs supplémentaires sont venus ancrer l'AUE en 2004 dans l'arsenal dont dispose la FDA pour examiner la sécurité et l'efficacité des produits médicaux et améliorer la préparation et la riposte d'une nation en matière de santé publique. Bien qu'il n'y ait pas de précédent d'AUE délivrée pour un nouveau vaccin non homologué, une AUE avait déjà été accordée en 2005 à un vaccin autorisé contre l'anthrax, homologué en 1970 pour une utilisation spécifique contre le charbon d'inhalation chez des personnes à risque élevé d'exposition. Plusieurs AUE ont été délivrées en 2009 pour des activités cliniques et de santé publique et des activités cliniques en lien avec la riposte au virus grippal H1N1.

La procédure AUE peut s'avérer utile en situation d'urgence nationale en réaction à un risque chimique, biologique, radiologique ou nucléaire (NRBC). Lorsque l'état d'urgence est déclaré, il arrive que certaines dispositions règlementaires soient temporairement suspendues ou modifiées pour faciliter la préparation et les activités de riposte. En cas d'état d'urgence relevant de la santé publique, tel qu'il a été déclaré en raison de la pandémie de COVID-19, des entités privées comme publiques peuvent demander une AUE pour des produits médicaux nécessaires en urgence pour « diagnostiquer, traiter ou prévenir des maladies graves ou potentiellement mortelles ou des affections provoquées par des agents NRBC, lorsqu'il n'existe pas d'alternative adaptée et autorisée. »

À ce jour, la FDA a délivré des dizaines d'AUE depuis le début de la pandémie de COVID-19. La plupart d'entre elles (246) concernaient des tests et des analyses diagnostiques et sérologiques à la date du 11 septembre. Vingt AUE ont été accordées à des équipements de protection individuelle (EPI) ainsi qu'à des systèmes jouant un rôle dans la prévention et le contrôle de l'infection, tandis que 26 l'ont été à des dispositifs médicaux tels que des ventilateurs/respirateurs et des moniteurs cardiaques. Seuls six médicaments ou produits biologiques ont reçu cette autorisation d'urgence, dont trois sont directement impliqués dans le traitement de la COVID-19. Il s'agit du remdésivir, un sulfate d'hydroxychloroquine

antiviral (et un phosphate de chloroquine), d'antipaludéens dont on pensait initialement qu'ils pouvaient améliorer éventuellement l'évolution de la COVID-19, et du plasma convalescent, c'est-à-dire un produit sanguin prélevé chez des patients ayant guéri de la COVID-19, qui contenait des anticorps produits pour lutter contre la maladie. L'AUE délivrée au sulfate d'hydroxychloroquine (et au phosphate de chloroquine) a été retirée entretemps, depuis que la FDA a établi que ce médicament était « peu susceptible d'être efficace pour traiter la COVID-19 » mais aussi « à la lumière d'événements cardiaques indésirables graves en cours et d'autres effets secondaires graves ». L'AUE a été accordée au plasma convalescent dans un climat de controverses en raison du manque de données sur son efficacité. Le commissaire de la FDA a depuis présenté ses excuses pour n'avoir pas évalué correctement le potentiel de réduction du risque de décès que représentait ce traitement.

En l'absence de traitement curatif et étant donné le nombre limité d'options thérapeutiques disponibles, la stratégie mondiale consiste à développer un vaccin capable de prévenir la maladie pour endiguer la pandémie actuelle. On dénombre actuellement pas moins de 128 candidats vaccins à l'étude (ou près de 200 selon d'autres sources), dont 36 font l'objet d'études cliniques sur des humains. Parmi ces derniers, neuf ont passé les tests de dosage et de sécurité et en sont désormais à la phase 3 où les candidats vaccins sont testés dans le cadre d'études à grande échelle qui recrutent des dizaines de milliers de volontaires recevant le candidat vaccin, ou un placebo, ou un autre vaccin, afin d'évaluer l'efficacité du vaccin. L'efficacité est déterminée lorsqu'un certain nombre de personnes faisant partie de l'étude développent la maladie. Puis une analyse est réalisée afin de comparer le taux d'incidence ou le taux d'attaque entre les personnes vaccinées et celles qui ne le sont pas. L'efficacité indique donc dans quelle mesure le vaccin fonctionne dans des conditions idéales de recherche, telles que définies dans un tel essai.

Pour qu'un vaccin soit autorisé par la voie traditionnelle, les développeurs attendent généralement que ces études de phase 3 atteignent les critères de jugement souhaités et parviennent à leur terme, et soumettent leurs résultats aux autorités de règlementation, qui envisagent ensuite son homologation. La procédure habituelle d'autorisation, une fois la demande déposée, peut prendre plus d'un an.

La procédure est en revanche accélérée pour l'autorisation d'utilisation d'urgence et peut se limiter à quelques mois. À la fin août, le commissaire de la FDA a annoncé qu'une AUE pourrait être envisagée avant même qu'un essai de phase 3 aille à son terme, en s'appuyant sur les seules données préliminaires relatives à la sécurité et à l'efficacité. L'agence gouvernementale a également fait paraitre au mois de juin des recommandations à destination de l'industrie pharmaceutique à prendre en compte dans son approche de développement et d'obtention de l'homologation pour un vaccin contre la COVID-19. La FDA précise dans ce document les critères d'efficacité minimale dont elle tiendrait compte pour un vaccin (50 %, avec un intervalle de confiance de 95 %, de sorte que l'efficacité réelle soit au moins de 30 %).

La pression monte concernant l'obtention d'un droit à l'AUE pour les vaccins. Alors que les traitements bénéficiant d'une autorisation d'urgence sont administrés à des patients gravement malades ne disposant d'aucune autre option thérapeutique, les vaccins sont conçus pour des personnes en bonne santé pour les protéger d'une maladie. L'équilibre bénéfices/risques d'un nouveau vaccin pourrait basculer radicalement si ce produit ne fonctionnait pas correctement ou s'il avait des effets néfastes.

Il faut parfois des années pour comprendre parfaitement le profil de sécurité d'un nouveau vaccin. Les États-Unis fournissent à leurs ressortissants les vaccins les plus sûrs et les plus efficaces, mais cela s'explique en partie par les essais prolongés et rigoureux, destinés à définir l'efficacité et la sécurité des produits, qui sont pris en compte au moment d'homologuer un nouveau vaccin. Malgré ces efforts, il arrive, dans de très rares cas, que des éléments viennent confirmer la nécessité d'un surcroit de rigueur. À ce jour, un seul vaccin a été retiré du marché américain après son homologation. Il s'agit de Rotashield, un vaccin antirotavirus pourtant étudié de façon approfondie avant que ne lui soient accordées l'autorisation et l'homologation. En réalité, ce vaccin avait même été étudié pendant 28 ans avant d'être soumis aux autorités de règlementation en vue de son homologation. Mais il a fallu attendre qu'il soit utilisé chez un grand nombre de patients pédiatriques pour que l'on sache qu'il était associé à une complication potentiellement mortelle. Le climat qui a présidé au débat sur la sécurité de ce vaccin était très houleux sur la question des vaccins en général et peut avoir contribué à son retrait du marché.

L'Opération Warp Speed est un partenariat public-privé mis en place en mai 2020 pour accélérer le développement, la fabrication et la distribution d'un vaccin contre la COVID-19. L'idée initiale était de disposer de 300 millions de doses de vaccin d'ici janvier 2021, mais les objectifs de cette opération ont été revus et prévoient désormais de fournir les premières doses de vaccin d'ici janvier 2021. Les autorités ont régulièrement communiqué sur le fait qu'un calendrier serait fixé pour accélérer la fabrication et la distribution mais que la durée des essais de phase 3 ne serait pas modifiée. Y parvenir nécessite de mener plusieurs phases d'essai en parallèle plutôt que les unes après les autres, de façon à raccourcir le délai global, tout en respectant les durées habituelles définies pour les études de sécurité et d'efficacité.

Parmi les vaccins entrant dans le cadre de ce partenariat, celui qui a été développé à l'université d'Oxford, et qui se trouve en phase de test sous licence du groupe pharmaceutique britannique AstraZeneca, a beaucoup mobilisé l'attention car il était susceptible d'être le premier à bénéficier d'une AUE. Mais la dernière phase d'essai de ce vaccin a été brièvement suspendue parce qu'un événement indésirable grave imposant une vérification de sa sécurité a été suspecté. C'est exactement le type de procédure que permet notamment la conception des essais cliniques. Le vaccin d'AstraZeneca utilise un virus courant de rhume touchant les chimpanzés afin de fournir des protéines du virus qui provoque la COVID-19 et ainsi d'induire une immunité chez l'homme. En mai, le vaccin d'AstraZeneca se trouvait déjà en phase 3 dans des essais menés dans certaines parties du monde telles que le Brésil, le Royaume-Uni et l'Afrique du sud, lorsque le département américain de la Santé et des Services sociaux (U.S. Health and Human Services) a annoncé soutenir le projet à hauteur de 1,2 milliard de dollars pour que 300

millions de doses soient bientôt disponibles aux États-Unis. Fin août, le groupe pharmaceutique a fait part de son projet d'étendre son essai de phase 3, en double aveugle, contre placebo, à 30 000 personnes sur le sol américain. L'événement indésirable que nous avons évoqué s'est produit au Royaume-Uni et l'essai a été relancé depuis. Sur le site du registre des essais cliniques de la National Library of Medicine, www.clinicaltrials.gov, le protocole de l'étude précise qu'il table sur les données d'achèvement primaire pour le groupe américain dès décembre 2020 et sur un achèvement complet en octobre 2022.

Parmi les autres candidats vaccins à présenter des données de sécurité et d'efficacité pouvant donner lieu à une éventuelle AUE, citons le vaccin à base d'ARN messager de Moderna, codéveloppé avec le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, ainsi que le vaccin à base d'ARN messager de Pfizer/BioNTech. Tous deux font l'objet d'études qui sont entrées dans la phase 3 en juillet 2020. Le recrutement dans l'étude pilotée par Moderna a été ralenti pour permettre d'améliorer les critères de sélection dans différents segments de la population américaine. Pfizer/BionTech ont également annoncé vouloir augmenter le nombre de recrutements mais aussi diversifier davantage les participants à l'étude. Il est possible encore que des données provenant de groupes internationaux, ou de groupes américains de ces études, puissent être soumises au comité de règlementation des vaccins programmé à la mi-octobre 2020. Il donnera son avis pour ou contre l'AUE après avoir examiné les éléments disponibles au sujet de la sécurité et de l'efficacité du vaccin. Si l'autorisation d'utilisation d'urgence était délivrée sur la base des premières données, il resterait environ deux mois au développeur pour respecter le calendrier de production et de distribution défini dans l'opération Warp Speed.

Lors d'un débat récent organisé au Duke University Margolis Center for Health Policy, Peter Marks, directeur du Center for Biologics Evaluation and Research (Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques) de la FDA a déclaré que toute AUE délivrée à un vaccin aurait valeur d' « AUE plus », dans le sens où la procédure serait plus à mi-chemin entre les critères exigés pour accorder une AUE à un produit biologique et ceux exigés pour une demande d'homologation d'un produit biologique (BLA pour Biologic License Application en anglais). Une BLA est soumise et examinée pour accorder une homologation standard et autoriser un produit biologique, catégorie qui comprend aussi les vaccins. Le Dr. Marks a également indiqué avoir confiance dans le calendrier fixé pour la procédure d'AUE, précisant que la majorité des événements indésirables liés à la vaccination survenait au cours des six premières semaines suivant son administration. La plupart des vaccins actuellement à l'étude nécessitent deux injections, qui sont généralement réalisées à trois ou quatre semaines d'intervalle. La période critique de six semaines débuterait après l'administration de la seconde dose. D'autres membres du panel participant au débat ont précisé que délivrer une AUE ne reviendrait pas à disposer tout de suite d'un vaccin à administrer. La fabrication, la distribution et l'administration du vaccin sont des sujets tout aussi importants qui ne sont pas abordés ici.

De nombreux observateurs ont par ailleurs commencé à spéculer sur les conditions de mise à disposition du vaccin une fois l'AUE délivrée. Certains suggèrent qu'il conviendrait d'approvisionner les personnes les plus à risque en premier, par exemple les professionnels de santé qui sont en première

ligne ou les résidents des maisons de retraite. Reste à savoir si ce type de commercialisation par étapes sera intégré à l'AUE ou si l'ordre de priorité sera fixé par d'autres autorités telles que les CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ou par les deux conjointement.

Essais de phase 3 en recrutement ou en cours :

Développeur	Nom du vaccin	Date de début	Achèvement primaire	Achèvement de l'étude	Participants Âge (ans)	Site
AztraZeneca	AZD1222	8/17/20 (e)	12/2/20 (e)	10/5/22 (e)	30 000 personnes Âge : ≥ 18	États-Unis
Moderna	mRNA-1273	7/27/20 (r)	10/27/22 (e)	10/27/22 (e)	30 000 personnes Âge : ≥ 18	États-Unis
Pfizer/BioNT	BNT162	4/29/20 (r)	4/16/21 (e)	11/11/22 (e)	29 481 personnes Âge : 18-85	États-Unis
AztraZeneca	ChAdOx1 (AZD1222)	5/28/20 (r)	8/1/21 (e)	8/1/21 (e)	12 330 personnes Âge : 5-12, ≥ 18	Royaume-Uni

r = réel ; *e* = estimé

Achèvement primaire : Date à laquelle le dernier participant à une étude clinique a été examiné ou a reçu une intervention pour collecter les données finales relatives au critère de jugement principal.

Achèvement de l'étude : Date à laquelle le dernier participant à une étude clinique a été examiné ou a reçu une intervention/un traitement pour collecter les données finales relatives au critère de jugement principal, aux critères de jugement secondaires et aux événements indésirables.

Les autorités de règlementation internationales situées en Europe, en Russie et en Chine disposent toutes de mécanismes leur permettant d'accorder une autorisation conditionnelle ou anticipée à un vaccin. La Chine et la Russie ont d'ores et déjà octroyé une autorisation anticipée à des vaccins développés dans leur pays. Si un candidat vaccin recevait une AUE aux États-Unis, la FDA aurait à décider des personnes en droit d'en bénéficier dans le cadre de cette autorisation. Il se pourrait qu'elle soit

limitée aux personnes à risque de contracter la maladie, et/ou fortement exposées, telles que les personnes âgées ou les soignants. Mais il se pourrait également qu'elle concerne le grand public. Les essais de phase 3 menés par AztraZeneca aux États-Unis pour développer un vaccin sont réservés à l'adulte. Des enfants ont été recrutés sur les sites de l'étude situés au Royaume-Uni et les données issues des essais internationaux peuvent être considérées comme appropriées en vue d'une AUE.

Aujourd'hui plus que jamais, alors que la confiance du public dans le gouvernement fédéral est entamée, les experts sanitaires mettent en garde contre les maladresses des CDC et de la FDA et l'inquiétude grandissante qu'elles génèrent. À une époque où la défiance à l'égard des vaccins menace notre chance d'accéder à une nouvelle normalité grâce au vaccin, il faut éviter tout raccourci, toute recherche d'économie, mais aussi toute décision précipitée ou politicienne concernant son autorisation et son utilisation. Des experts ont sonné l'alarme et formulé des avertissements à propos d'une AUE pour un vaccin, mais ont également réaffirmé leur confiance dans le fait qu'il pourrait y avoir assez de données pourla justifier dans un avenir proche. Divers efforts et des informations fournies en toute transparence seront nécessaires pour gagner la confiance des divers pans de la population américaine.

FAQ

Comment les décès par COVID-19 sont-ils identifiés ?

Les registres de l'état civil (ou statistiques de l'état civil) compilent toutes les données importantes concernant des événements majeurs ou marquants pour une population, c'est-à-dire habituellement des informations sur les naissances, les décès, les mariages et les divorces. Les statistiques de l'état civil remplissent une fonction essentielle en permettant aux autorités d'enregistrer, de suivre et d'analyser les informations relatives à ces événements au niveau d'une population, mais aussi d'identifier des tendances intéressantes à bien des égards. En santé publique, l'agrégation des données sur les causes de décès est intéressante car elle révèle des typologies dans la charge de morbidité des principales maladies qui peuvent être utilisés ensuite pour définir, mettre en œuvre et suivre des plans de santé et des interventions destinées à améliorer la santé. Ceci est particulièrement utile lorsque la typologie des pathologies évolue, comme avec la crise des opioïdes, ou lors d'une nouvelle menace sanitaire urgente, comme la pandémie de COVID-19.

Aux États-Unis, ce sont les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) qui centralisent la collecte, l'analyse et le reporting de ces données par l'intermédiaire du National Center for Health Statistics, même si l'enregistrement des données de l'état civil tombe sous la juridiction de chaque état. Les données relatives à la mortalité, y compris la cause des décès, sont systématiquement enregistrées par les 50 états américains depuis 1933, avec des évolutions pour indiquer l'origine ethnique, s'adapter à une population vieillissante ou permettre la transmission électronique des données. Ces informations figurent sur le certificat de décès. Il s'agit d'un document légal produit dans tous les cas de décès, qui nécessite qu'un médecin ou un légiste confirme l'identité du défunt et la cause de sa mort.

Les états et les juridictions recueillent et certifient les renseignements sur les décès puis envoient ces informations aux CDC à intervalles réguliers, ou parfois en temps réel lorsque cela s'avère possible. Les données relatives aux causes de décès sont analysées régulièrement et font l'objet d'un rapport annuel, mais il arrive qu'une analyse rapide, à un moment précis, soit capitale pour comprendre certaines menaces urgentes pour la santé publique. La surveillance de la mortalité fait partie intégrante du suivi des conséquences de l'épidémie de COVID-19 et de l'amélioration des interventions en santé publique et des ripostes du système de soins. Mais pour que ces renseignements soient utiles, leur transmission doit être rapide et précise. Certains états ont été confrontés à des difficultés dans la notification des décès car le décompte officiel ne correspondait pas au traçage des cas au niveau local ou au niveau du comté. Il existe plusieurs points susceptibles de générer des inexactitudes dans la procédure prévue pour documenter la cause du décès. Le formulaire peut ne pas être rempli de façon exacte par exemple, ou pas complètement, les informations peuvent ne pas être codées correctement (lors de la conversion des mots écrits par les médecins et les légistes en codes diagnostiques utilisés ensuite par les analystes) ou bien des problèmes peuvent survenir lors de la transmission des informations par les localités aux états puis des états aux autorités fédérales. Des entités indépendantes telles que des universités, des journaux et des projets en ligne suivent le décompte quotidien des décès à l'échelle du comté et de l'état, les données provenant des certificats de décès ou des notifications des hôpitaux, afin de synthétiser ces informations dans des délais plus resserrés. Certains sites passent au crible plusieurs sources, y compris les tableaux de bord fournis par les états, les déclarations officielles et les annonces hospitalières pour quantifier quotidiennement les décès, si possible en temps réel. La collecte, la compilation et l'analyse des cas de décès officiels communiqués aux CDC peuvent prendre plus de temps.

La notification des causes de décès aux États-Unis prévoit de signaler les pathologies en tant que cause sous-jacente ou cause immédiate ou directe du décès. Par exemple, si une personne décède d'une insuffisance cardiaque ou pulmonaire, mais que celle-ci est la conséquence d'une grave pneumonie due à la COVID-19, alors la COVID-19 figurera dans la liste des évènements ayant conduit au décès. On s'attend en fait à ce que de multiples événements ou causes soient listés sur un certificat de décès soigneusement rempli. De la même façon, même si un œdème cérébral grave est la cause immédiate ou directe du décès, celui-ci peut être secondaire à une hémorragie cérébrale après une chute ou un traumatisme, qui est la cause sous-jacente du décès. Un individu dont les poumons sont obstrués par un gros caillot peut avoir développé cette embolie pulmonaire à la suite d'un cancer, considéré comme la cause sous-jacente du décès. De nombreux problèmes peuvent ainsi figurer dans la rubrique du certificat de décès qui précise les affections ayant conduit directement au décès et celles qui sont considérées comme sous-jacentes. Ce certificat peut aussi mentionner des informations concernant d'autres problèmes de santé qui peuvent avoir contribué au décès, comme le diabète ou l'obésité. Les CDC fournissent des vidéos instructives et d'autres supports pour guider les personnes chargées de remplir les certificats de décès afin que ceux-ci soient les plus exacts et précis possibles. Ils contiennent aussi une définition de ce que sont des décès dont il a été confirmé qu'ils sont liés à la COVID-19 ou qui sont probablement dus à la COVID-19. Un décès est imputable à la COVID-19, qu'il s'agisse de la cause directe ou sous-jacente.

Exemple de rubrique « Cause du décès » sur un certificat de décès établi pour une personne décédée de la COVID-19

CAUSE OF DEATH (See instructions and examples)

32. **PART I.** Enter the chain of events--diseases, injuries, or complications--that directly caused the death. DO NOT enter terminal events such as cardiac arrest, respiratory arrest, or ventricular fibrillation without showing the etiology. DO NOT ABBREVIATE. Enter only one cause on a line. Add additional lines if necessary.

		Approximate interval: Onset to death
IMMEDIATE CAUSE (Final disease or condition ---------> resulting in death)	a. Acute respiratory acidosis	3 days
	Due to (or as a consequence of):	
Sequentially list conditions, if any, leading to the cause listed on line a. Enter the **UNDERLYING CAUSE** (disease or injury that initiated the events resulting in death) **LAST**	b. COVID-19	1 week
	Due to (or as a consequence of):	
	c.	
	Due to (or as a consequence of):	
	d.	

PART II. Enter other significant conditions contributing to death but not resulting in the underlying cause given in PART I

Chronic obstructive pulmonary disease, hypertension

33. WAS AN AUTOPSY PERFORMED? ☐ Yes ■ No

34. WERE AUTOPSY FINDINGS AVAILABLE TO COMPLETE THE CAUSE OF DEATH? ☐ Yes ☐ No

35. DID TOBACCO USE CONTRIBUTE TO DEATH?
☐ Yes ☐ Probably
■ No ☐ Unknown

36. IF FEMALE:
☐ Not pregnant within past year
☐ Pregnant at time of death
☐ Not pregnant, but pregnant within 42 days of death
☐ Not pregnant, but pregnant 43 days to 1 year before death
☐ Unknown if pregnant within the past year

37. MANNER OF DEATH
■ Natural ☐ Homicide
☐ Accident ☐ Pending Investigation
☐ Suicide ☐ Could not be determined

Guide de reporting des données d'état civil

Il y a eu récemment une certaine confusion au sujet de données statistiques utilisées dans une publication d'un CDC. Confusion entretenue par le manque de compréhension sur la façon dont les décès sont enregistrés et tracés aux États-Unis en général, mais aussi par les variations dans le niveau d'exactitude et de précision entre les certificats de décès. D'après les témoignages des experts, le nombre actuel de décès attribués à la COVID-19 n'est pas exagéré, mais plus probablement sous-estimé. Il faudra sans doute des années pour établir le véritable bilan de la pandémie, mais le reporting précis et en temps réel des cas grâce aux certificats de décès peut nous aider d'ores et déjà à mieux comprendre la pandémie et à travailler à minimiser ses conséquences.

ARTICLES

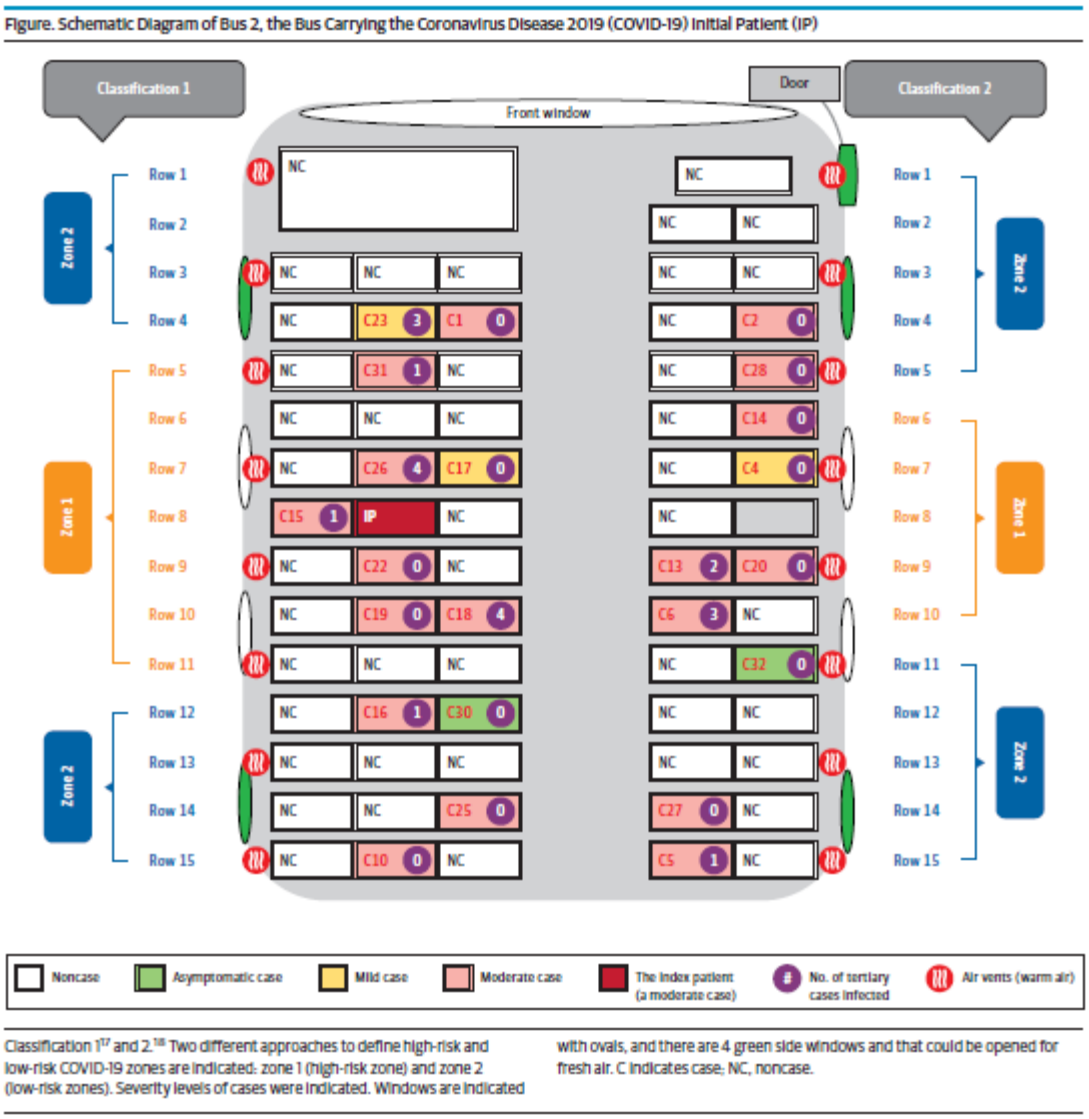
Étude d'une épidémie communautaire après transmission du SARS-CoV-2 parmi les passagers d'un bus dans l'est de la Chine

(JAMA, 1er septembre, 2020)

Message clé : Une épidémie de COVID-19 a touché des personnes venues assister à un événement religieux le 19 janvier 2020 dans la province de Zhejiang, en Chine. Une enquête approfondie a révélé que ces patients avaient en grande majorité (77%, n=24) pris le même bus, pour aller à ce regroupement et en revenir, qu'un participant chez qui des symptômes de COVID-19 sont apparus une fois de retour chez lui. Des cas secondaires se sont déclarés parmi des passagers qui avaient pris place à différents endroits de ce bus. Statistiquement, le risque de contamination était le même pour les passagers assis à

proximité du cas index que pour ceux assis quelques rangées plus loin. Les chercheurs en concluent que la transmission par voie aérienne a joué un rôle dans cette superpropagation.

- L'enquête menée sur cette épidémie a permis d'identifier 31 cas de COVID-19 confirmés au total, sur 300 participants ayant assisté à un service religieux de 150 minutes en extérieur. Vingt-quatre de ces cas (y compris celui qui semble être le cas index) se trouvaient parmi 68 passagers qui ont voyagé à bord d'un des deux bus affrétés pour l'occasion. Aucun cas n'a été identifié parmi les 60 passagers du second bus, tandis que sept cas l'ont été parmi les 172 participants restant qui avaient rejoint l'événement par d'autres moyens.
- Durant les 100 minutes qu'a duré le voyage, les passagers ont gardé les mêmes sièges à l'aller et au retour et ne se sont pas déplacés dans l'habitacle. Le passager identifié ensuite comme étant probablement le cas index occupait un siège plutôt central et est resté asymptomatique jusqu'à la fin du trajet retour. Le taux d'attaque, remarquablement élevé (34,3 %, intervalle de confiance à 95 % [IC à 95%] : 24,1 à 46,3), parmi les passagers du bus impliqué était de 42,4 % (IC à 95 % : 27,2, 59,2) pour les personnes assises à proximité du cas index et de 26,5 % (IC à 95 % : 14,4, 43,3) pour celles assises au moins à trois rangs de distance.
- Les auteurs concluent de cette absence de différence statistique significative en termes de risque, risque calculé d'après la distance par rapport au cas index, que la transmission par voie aérienne a pu jouer un rôle. Ils précisent que les appareils de climatisation étaient en fonctionnement en mode de recirculation de l'air et que seules quelques fenêtres pourraient avoir été ouvertes. La sensibilisation à la COVID-19 était faible à l'époque, aucun des passagers ne portait de masque ni ne veillait à maintenir une distanciation physique.
- Il s'agit là d'une enquête sur une épidémie bien caractérisée à l'occasion d'une superpropagation liée à une exposition dans un bus. Les conclusions suggèrent la possibilité d'une transmission par voie aérienne qui aurait transporté des aérosols viraux sur de longues distances. Mais il est probable aussi que de grosses gouttelettes respiratoires aient été propulsées par la ventilation ou transmises lors de contacts rapprochés entre les passagers, avant ou après le voyage, ou bien lors de l'embarquement. Nous avons déjà expliqué à quel point il peut être difficile d'identifier la contribution relative d'une transmission par aérosol ou par gouttelettes dans les infections respiratoires.



Classification 1[17] and 2.[18] Two different approaches to define high-risk and low-risk COVID-19 zones are indicated: zone 1 (high-risk zone) and zone 2 (low-risk zones). Severity levels of cases were indicated. Windows are indicated with ovals, and there are 4 green side windows and that could be opened for fresh air. C indicates case; NC, noncase.

FIGURE : Plan de répartition des sièges impliqués dans la transmission de 24 cas de COVID-19 le 19 janvier 2020.

Échantillons de prélèvement de salive ou nasopharyngé pour la détection du SARS-CoV-2

NEJM, Le 28 août 2020

Message clé : Le diagnostic de laboratoire servant actuellement de référence pour la COVID-19 implique de tester des échantillons nasopharyngés, obtenus par un soignant, pour chercher du matériel génétique du SARS-COV-2. Les files d'attente pour les tests pourraient être évitées s'ils reposaient sur des échantillons plus faciles à prélever mais fournissant des résultats fiables. Une comparaison effectuée entre les résultats de test obtenus à partir d'échantillons collectés selon la procédure de référence actuelle et les résultats obtenus à partir d'échantillons de salive autoprélevés suggère que les

échantillons salivaires et nasopharyngés ont au moins la même sensibilité pour détecter le SARS-CoV-2 chez des patients COVID-19 hospitalisés et parmi des soignants asymptomatiques.

- Un nouveau test du SARS-CoV-2 a été réalisé chez 70 patients hospitalisés pour une COVID-19 selon la méthode quantitative associant la polymérisation en chaîne à la transcriptase inverse (RT-qPCR), en appariant les échantillons : des échantillons de salive collectés par les patients eux-mêmes et des échantillons nasopharyngés collectés au même moment par des soignants. Parallèlement, 495 agents de santé asymptomatiques ont fourni des échantillons salivaires et nasopharyngés autoprélevés afin de tester la présence du SARS-CoV2.
- Parmi les patients hospitalisés, un plus grand nombre de copies d'ARN du SARS-CoV2 a été détecté dans les échantillons salivaires par rapport aux échantillons nasopharyngés, les taux d'ARN du SARS-CoV2 ont subi moins de variations dans les échantillons salivaires que dans les échantillons nasopharyngés et il a été plus fréquent d'obtenir un résultat négatif suivi d'un résultat positif dans une série d'échantillons nasopharyngés provenant d'un même patient (3 cas) que dans une série d'échantillons salivaires provenant d'un même patient (1 cas). Entre 1 et 5 jours après le diagnostic, 81% (IC à 95 %, 71 à 96) des échantillons salivaires étaient positifs, contre 71 % (IC à 95 %, 67 à 94) des échantillons nasopharyngés.
- De l'ARN du SARS-CoV2 a été détecté dans la salive de 13 personnes parmi les agents de santé asymptomatiques (résultats confirmés par la suite avec un test nasopharyngé répété). Neuf de ces 13 personnes avaient fourni en complément des échantillons nasopharyngés, dont 7 se sont révélés négatifs au SARS-CoV2.
- La pertinence statistique des différences observées n'est pas claire. La population des patients symptomatiques s'est limitée à ceux chez qui la COVID-19 avait déjà été diagnostiquée à partir d'un test nasopharyngé et qui étaient hospitalisés.

Réponse immunitaire humorale au SARS-CoV-2 en Islande

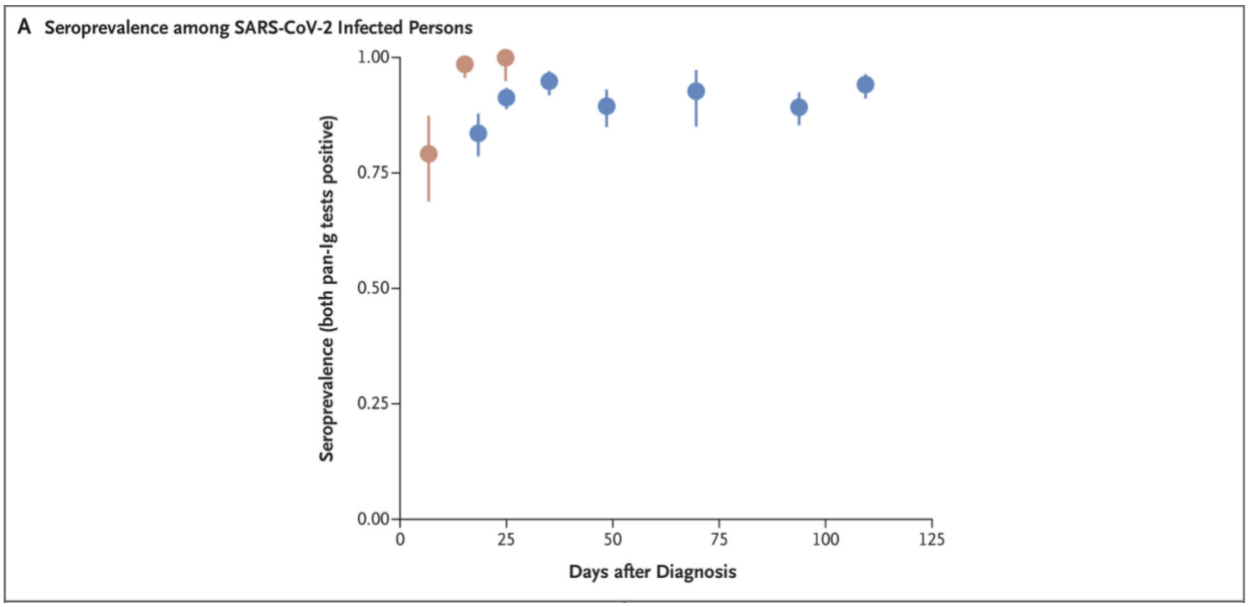
NEJM, 1er septembre 2020

Message clé : Ce rapport présentant les résultats de tests sérologiques menés en Islande, où environ 15 % de la population a été testée pour rechercher une infection par le SARS-CoV-2 par polymérisation en chaine (PCR) et/ou test sérologique, fournit une synthèse sans précédent des implications d'une sérosurveillance à grande échelle. Ces résultats indiquent qu'un pourcentage important d'infections par le SARS-CoV-2 peut être manqué par le seul test PCR, ce qui vient étayer les résultats d'autres études. Ajouter les tests sérologiques au test PCR a fait nettement augmenter le taux d'incidence estimé de la COVID-19 mais a fait baisser le taux de létalité estimé dans cette population. Contrairement à ce que suggéraient d'autres études, c'est-à-dire qu'une part importante des patients COVID-19 présentait rapidement un test sérologique négatif durant la période de convalescence, les taux d'anticorps sont restés stables au cours des quatre mois qui ont suivi le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2.

- Les anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été quantifiés chez 30 576 Islandais pendant une période de quatre mois. Parmi eux, certains avaient été testés positifs par PCR (quelques-uns étaient

encore hospitalisés et d'autres étaient guéris) et certains n'avaient soit jamais été testés, soit avaient été testés négatifs par PCR (quelques-uns avaient été placés en quarantaine et d'autres non).

- Sur les 1215 personnes ayant guéri de la COVID-19, 1107 (91,1 % ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 89,4 à 92,6) étaient séropositives. Et parmi ces personnes positives présentant des anticorps IgG, plus de 90 % le sont restés 120 jours après le diagnostic, sans baisse du taux de ces anticorps. Les taux d'anticorps étaient plus élevés chez les personnes âgées, chez celles ayant un indice de masse corporelle élevé et celles ayant eu une forme grave de la COVID-19. Ils étaient en revanche plus bas chez les fumeurs et ceux qui avaient recours à des antiinflammatoires.



Le rouge correspond au pourcentage d'échantillons positifs parmi les personnes hospitalisées (249 échantillons provenant de 48 personnes) et le bleu au pourcentage d'échantillons positifs parmi les personnes qui ont guéri (1853 échantillons provenant de 1215 personnes).

- Les infections par le SARS-CoV-2 ont été diagnostiquées à 56 % environ par PCR. Sur le total des infections, 14 % ont concerné des personnes en quarantaine sans test PCR positif (soit parce que jamais testées soit parce que testées négativefs) et 30 % des personnes n'ayant pas été en quarantaine et n'ayant pas de test PCR positif.
- Parmi les 4222 personnes placées en quarantaine sans test PCR positif, 97 étaient séropositives (2,3 % ; IC à 95 %, 1,9 à 2,8). Celles qui étaient exposées en milieu familial présentaient 5,2 fois plus de risque d'être séropositives que les autres (IC à 95 %, de 3,3 à 8,0).
- Si l'on s'en tient aux tests PCR seuls, l'incidence de l'infection par le SARS-CoV-2 a été de 0,5 % en Islande, alors que si l'on prend en considération à la fois les tests PCR et les tests sérologiques, elle passe à 0,9 % (IC à 95 %, 0,8 à 0,9). Si l'on s'en tient aux tests PCR seuls, le taux

de létalité de l'infection a été de 0,6 %, alors que si l'on prend en considération à la fois les tests PCR et les tests sérologiques, il passe à 0,3 % (IC à 95 %, 0,2 à 0,6).

- Ces résultats ont été obtenus pour une population relativement homogène dans une région géographique précise. Il sera nécessaire de mener d'autres études pour déterminer la longévité des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez d'autres populations.

Association entre l'administration systémique de corticostéroïdes et la mortalité chez des patients atteints de la COVID-19 à un stade critique : méta-analyse

JAMA, 2 septembre 2020

Message clé : De nombreuses études ont porté sur les corticostéroïdes de synthèse dans le traitement de la COVID-19. Lorsque les résultats intermédiaires de l'étude RECOVERY menée au Royaume-Uni sur différents traitements contre la COVID-19 ont montré une baisse significative du taux de mortalité parmi les patients ayant reçu le stéroïde appelé dexaméthasone, d'autres essais sur les stéroïdes ont été suspendus puisqu'il n'était plus justifié de ne pas administrer ces substances. Cette méta-analyse des données disponibles sur le traitement de la COVID-19 par stéroïdes vient étayer les résultats de l'étude RECOVERY : les stéroïdes sont associés à une baisse de la mortalité à 28 jours, toutes causes confondues, parmi les patients atteints de la COVID-19 à un stade critique, par rapport aux soins habituels et au placebo.

- Les données provenant d'études qui ont réparti les patients atteints de la COVID-19 à un stade critique entre un groupe stéroïde et un groupe non stéroïde étaient éligibles à cette analyse. La mortalité à 28 jours, toutes causes confondues, après la randomisation, a constitué le critère de jugement principal, tandis que les événements indésirables graves ont formé le critère de jugement secondaire.
- L'analyse a porté sur sept études. Les types et doses de stéroïdes administrés ont été différents d'une étude à l'autre (dexaméthasone, méthylprednisolone et hydrocortisone). Au total, ce sont 1703 patients qui ont été randomisés dans des pays situés sur les cinq continents : 678 ont reçu des stéroïdes et 1025 des soins habituels ou un placebo. L'âge médian était de 60 ans et sur le total de patients, 488 étaient des femmes (29 %). Le pourcentage de patients ayant un autre traitement à base d'antiviraux potentiels a varié d'une étude à l'autre.
- Le nombre de décès s'est élevé à 222 sur les 678 patients randomisés dans le groupe des stéroïdes et de 425 décès sur les 1025 patients randomisés dans le groupe des soins habituels ou du placebo. L'odds ratio (OR) récapitulatif pour la mortalité à 28 jours a été de 0,66 (IC à 95 %, 0,53-0,82). Dans les six études qui ont fait état d'événements indésirables graves, les chiffres ont été comparables entre les patients recevant des stéroïdes et ceux recevant les soins habituels ou un placebo.
- Une analyse par sous-groupes a démontré que la dexaméthasone et l'hydrocortisone ont conféré un bénéfice comparable en termes de mortalité, ce qui n'a pas été le cas de la méthylprednisolone. Pour les patients placés sous ventilation mécanique, l'OR a été de 0,69 (IC à 95 %, 0,55-0,86), contre 0,41 pour les patients non ventilés (IC à 95 %, 0,19-0,88). Les

bénéfices en termes de mortalité ont été équivalents pour les hommes et les femmes, mais aussi pour les jeunes et les plus âgés.

- Le sous-dimensionnement de l'étude n'a pas permis de déterminer la dose optimale de stéroïdes, ni la durée du traitement. Seuls des adultes provenant de milieux à revenus élevés ont été recrutés. Les données sur la mortalité au-delà de 28 jours n'étaient pas disponibles. Bien qu'il semble que les stéroïdes soient plus bénéfiques à ceux qui ne sont pas placés sous ventilation mécanique, ils n'étaient que 144 dans cette situation au moment de la randomisation.

Dynamique de transmission de l'épidémie de COVID-19 associée à des structures de garde d'enfants — Salt Lake City, Utah, avril-juillet 2020

(MMWR, publication anticipée du 11 septembre 2020)

Message clé : En analysant rétrospectivement les informations sur la recherche des contacts et les modes de transmission de la COVID-19, les autorités de santé de l'Utah ont établi que les enfants qui avaient été infectés dans une structure de garde, y compris les enfants asymptomatiques, avaient transmis l'infection aux contacts de leur cellule familiale et à leurs parents. Les auteurs insistent sur l'importance de tester et d'identifier les contacts rapidement une fois qu'une infection est détectée, afin de prendre les mesures qui permettent de casser la chaîne de transmission. Les mesures instaurées dans ces structures de garde d'enfants dans le but d'endiguer ou de prévenir les infections n'étaient pas homogènes et ne prévoyaient pas systématiquement le port du masque, même pour les adultes et les membres du personnel. Même si la COVID-19 prend des formes moins graves chez l'enfant que chez l'adulte, les enfants sont malgré tout capables de transmettre la maladie aux adultes avec qui ils sont en contact.

- Des chercheurs ont analysé les données communiquées par trois structures de garde d'enfants ayant connu une épidémie dans l'Utah entre avril et juillet 2020 afin d'en définir les taux d'attaque et les modes de transmission. Les chercheurs ont identifié au total 184 personnes liées épidémiologiquement aux structures de garde d'enfants concernées, dont 110 enfants et 83 contacts ne fréquentant pas la structure (par exemple des frères et sœurs ou des parents d'enfants accueillis dans lesdites structures).
- Parmi ceux présentant un lien épidémiologique avec les structures, 31 cas confirmés ont été identifiés et 7 cas probables de COVID-19. La majorité des cas (71 %) concerne des membres du personnel et des personnes fréquentant les structures, toutefois 9 cas confirmés et 7 cas probables ont été des contacts, dont un parent qui a dû être hospitalisé. La transmission d'un enfant asymptomatique à un contact a été documentée à deux reprises. Le cas index a été un adulte membre du personnel dans les trois structures.
- Les stratégies d'atténuation des risques qui impliquent le port du masque par tous les membres du personnel et les personnes de plus de deux ans qui fréquentent la structure, une hygiène excellente et d'autres mesures telles que le respect de cohortes d'encadrants/d'enfants sans

mélange, peuvent être tout à fait décisives dans le fait que ces structures constituent des lieux sûrs et restent ouvertes. Une fois qu'un cas est identifié, il est essentiel que le dépistage et la recherche de contacts soient rapides et que d'autres mesures telles que la mise en quarantaine soient prises pour endiguer l’épidémie et limiter la chaîne de transmission.