

Management du risque sanitaire : retour d'expérience de la pandémie Covid-19

Résumé Face à la pandémie liée au Covid-19, les pays européens se sont efforcés d'apporter une réponse rapide et cohérente. La société et les autorités ont toutefois été confrontées à une crise de longue durée dont la nature inhabituelle et le caractère ininterrompu ont engendré une multitude de défis nouveaux, mettant en évidence les vulnérabilités des réponses nationales et de la coordination européenne. Deux ans après la déclaration officielle de la pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), des données et observations consolidées et actualisées permettent de mieux comprendre les conséquences et les défis posés en termes de gestion de crise sanitaire majeure, qualifiée comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'OMS. Cet article présente une analyse des principaux constats ainsi que les recommandations pour une meilleure gestion des risques au niveau européen.

Mots-clés Covid-19, pandémie, risque sanitaire, gestion de crise, vulnérabilités, coordination européenne.

Abstract Health risk management: feedback from the Covid-19 pandemic

Facing the Covid-19 pandemic, European countries have attempted to respond quickly and consistently. However, society and government were confronted with a long-term crisis whose unusual and unbroken nature created a slew of new challenges, highlighting the vulnerabilities of national responses and European coordination. Two years after the World Health Organization (WHO) declared the pandemic, consolidated and updated data and observations provide a better understanding of the consequences and challenges of managing a major health crisis classified as a public health emergency of international concern (PHEIC) by the WHO. This article analyses the main findings and makes recommendations for better risk management at the European level.

Keywords Covid-19, pandemic, health risk crisis management, vulnerabilities, European coordination.

Les épidémies successives (Ebola en Afrique de l'Ouest entre 2013 et 2016) et des précédentes pandémies de grande ampleur comme la grippe espagnole de 1918, la grippe de Hong Kong en 1968, le SARS en 2003 et la grippe aviaire en 2005, ont constitué autant de signaux d'alerte nous informant sur l'ampleur des répercussions d'un agent infectieux virulent se propageant rapidement.

Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait comme urgence mondiale l'apparition d'une épidémie coronavirus d'un type nouveau responsable d'une pneumonie d'un caractère inhabituel à Wuhan, province chinoise du Hubei. Le 24 février 2020, l'OMS reconnaissait le potentiel de propagation pandémique de ce nouveau virus, le SARS-CoV-2. Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait que le Covid-19 était une pandémie [1-2].

La réponse mondiale à la pandémie de Covid-19 et la comparaison avec la gestion de crise en Asie montrent que l'Amérique et les pays européens ont souvent omis de tirer tous les enseignements utiles des avertissements antérieurs. La gestion de crise a également fait l'objet de politiques très variables au sein des États membres européens. Sans prétendre à l'exhaustivité, il est opportun de tenter de dresser les principaux constats de cette crise.

Quels sont les constats majeurs que l'on peut dresser à propos de la gestion du risque sanitaire ?

Cette pandémie singulière et son évolution progressive sont associées à une succession de défis nouveaux, jamais rencontrés auparavant

Il apparaît désormais clairement que cette pandémie d'un type nouveau représente un défi majeur en raison de la nature singulière de sa cause, le coronavirus SARS-CoV-2,

notamment en termes de mode de transmission, de contagiosité, d'apparition et de sévérité des symptômes (*figure 1*) [1-2]. Actuellement, nous sommes en mesure de répondre à un certain nombre de questions sur le virus et les risques associés :

- absence de caractère saisonnier franc ;
 - mode de contamination préférentielle par voie aérienne, impactant principalement les zones à haute densité de population et les grandes villes ;
 - délai moyen de quatre à cinq jours entre la contamination et l'apparition des symptômes : la contagiosité précède l'apparition des symptômes (*figure 1*) ;
 - variabilité des symptômes chez les personnes contaminées, avec une coexistence de contaminations asymptomatiques et symptomatiques de gravité variable, déterminés par l'âge et une série de facteurs de comorbidité bien identifiés (obésité, diabète, hypertension, maladie cardiovasculaire, néoplasique et dysimmunitaire) ;
 - spectre de symptômes prolongés compliquant une infection aiguë appelée pour cette raison « covid long » ou « syndrome post-covid » ;
 - évolution génétique progressive et rapide du virus : cette évolution génétique se traduit par l'émergence rapide de variants aux quatre coins du monde, de sévérité variable, chacun avec une dynamique de transmission propre, se superposant aux autres et se chevauchant dans le temps [3].
- L'intrication de ces facteurs épidémiologiques avec une dynamique pandémique complexe explique que la gestion de crise ait occupé le devant de la scène de manière quasi ininterrompue depuis décembre 2019. Plus de deux ans après la première notification, elle requiert toujours de la part des autorités et de la communauté scientifique et médicale internationale une attention soutenue et des efforts constants

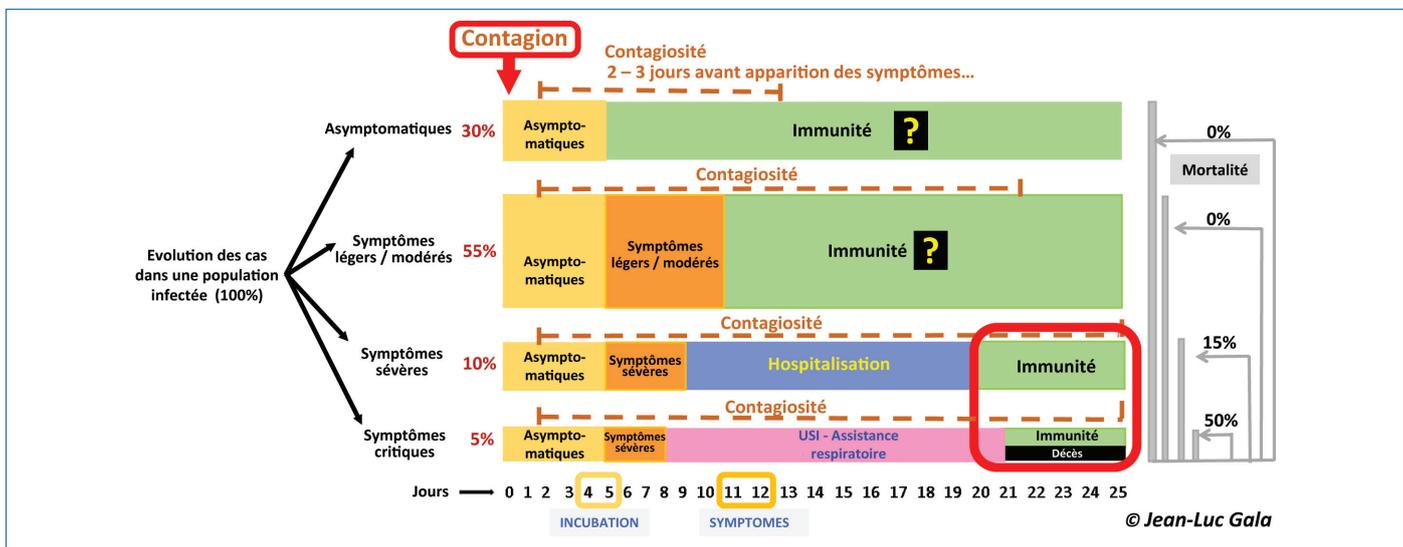


Figure 1 - Distribution des cas asymptomatiques et symptomatiques de sévérité variable, et évolution en termes d'apparition d'une immunité post-infection et mortalité associée aux symptômes.

pour évaluer au mieux les différents impacts et peser le coût-bénéfice des mesures prises souvent dans l'urgence. Tenter de prévoir l'évolution de la pandémie sur la base de modèles prévisionnels est devenu un exercice obligé visant à prévenir ou à endiguer la répétition des vagues pandémiques et à protéger à la fois l'économie et la population. Le projet PANDEM-2 (Pandemic Preparedness and Response – Horizon Europe 2020), qui a débuté le 1^{er} février 2021 et dont la durée est de vingt-quatre mois, a pour objectif d'identifier les principaux indicateurs [4].

Impact socio-économique de la pratique des fermetures, des mesures de confinement successives et de l'imposition du télétravail : opter pour un confinement global ou sélectif ?

En réaction à la progression rapide et incontrôlable de cette pandémie, une des principales mesures adoptées par la plupart des pays a été l'adoption d'une politique temporaire de confinement partiel ou généralisé et l'application généralisée du télétravail dès que cette mesure pouvait être implémentée. L'objectif était de freiner l'expansion des contaminations observées lors des pics épidémiques et de prévenir une saturation totale des hôpitaux et des soins intensifs, avec paralysie complète du système de soins de santé. Les décisions relatives aux mesures de confinement ont systématiquement été motivées par la réapparition de pics successifs, eux-mêmes favorisés par une combinaison de facteurs sociétaux (e.g. périodes associées à la migration de touristes et aux retours de vacances [5], ou à la rentrée des classes [6] et rentrée académique), et climatiques (rafraîchissement des températures en période automnale et hivernale et variation du taux d'humidité de l'air) [7-8]. Aucun de ces facteurs ne pouvait toutefois expliquer, à lui seul, ces récurrences épidémiques. Un facteur majeur de la dynamique pandémique a été l'émergence successive de variants de sévérité variable mais de contagiosité croissante par voie aérienne (figure 2). Depuis le début de cette crise, de nombreux variants se sont succédés. Bien qu'un nombre limité de ceux-ci se soient rapidement propagés à travers toute l'Europe, l'impact lié à leur propagation transfrontalière et transcontinentale rapide a été déterminant dans les décisions de fermeture de secteurs entiers d'activité et de confinement de la population. La succession des variants d'intérêt alpha (B.1.1.7), delta (B.1.617.2) et

omicron (B.1.1.529) ont eu un impact majeur sur le mode de vie des citoyens de l'Union européenne [4]. Les mesures de confinement consécutives aux pics épidémiques récurrents ont sévèrement affecté les secteurs de la culture, de la restauration, du tourisme, des activités récréatives et de l'éducation [9-11].

Les conséquences économiques sur les grandes industries, l'hôtellerie, la construction, les arts et le divertissement ont été majeures. La transformation numérique dans le domaine des ventes avec un développement rapide du commerce en ligne a été bénéfique pour des groupes tel que Amazon, mais fatale pour les petits détaillants qui n'étaient pas résilients face à un événement aussi inattendu [12].

Les effets négatifs sur le bien-être humain ont également été majeurs. Les pertes d'emploi, l'isolement et le manque de perspective associés à la durée de la pandémie, au caractère drastique et répété des mesures prises par les autorités en réponse à la crise, ont entraîné des répercussions psychologiques sévères (angoisse, anxiété, lassitude, burn-out, dépression, suicide), touchant toutes les catégories d'âge [13-15]. Ces effets négatifs ont nourri un sentiment croissant qui a traversé toutes les couches de la société, générant une opposition croissante aux mesures imposées. Les conditions d'obtention du passe sanitaire puis vaccinal comme condition d'accès à diverses activités et la nécessité de répéter les vaccinations à intervalle régulier ont été ressenties comme arbitraires par une frange croissante de la population, engendrant une perte de confiance et d'adhésion aux mesures imposées. Ces ressentiments ont été amplifiés par le débat sur la vaccination obligatoire des enfants au-dessus de six ans et, pour les non-vaccinés, l'obligation de répéter les tests de dépistage comme condition d'accès aux mêmes activités que les vaccinés.

Plusieurs modèles tendent à démontrer que l'adoption de confinements ciblés permet une meilleure protection des citoyens et de l'économie [16-19].

Omniprésence des médias, des experts et des réseaux sociaux : la quantité plutôt que la qualité ?

Cette pandémie a bénéficié d'une couverture médiatique sans précédent. Les développements de cette crise ont été commentés quasiment en temps réel, plusieurs fois par jour par les médias traditionnels (presse écrite, radio et télévision)

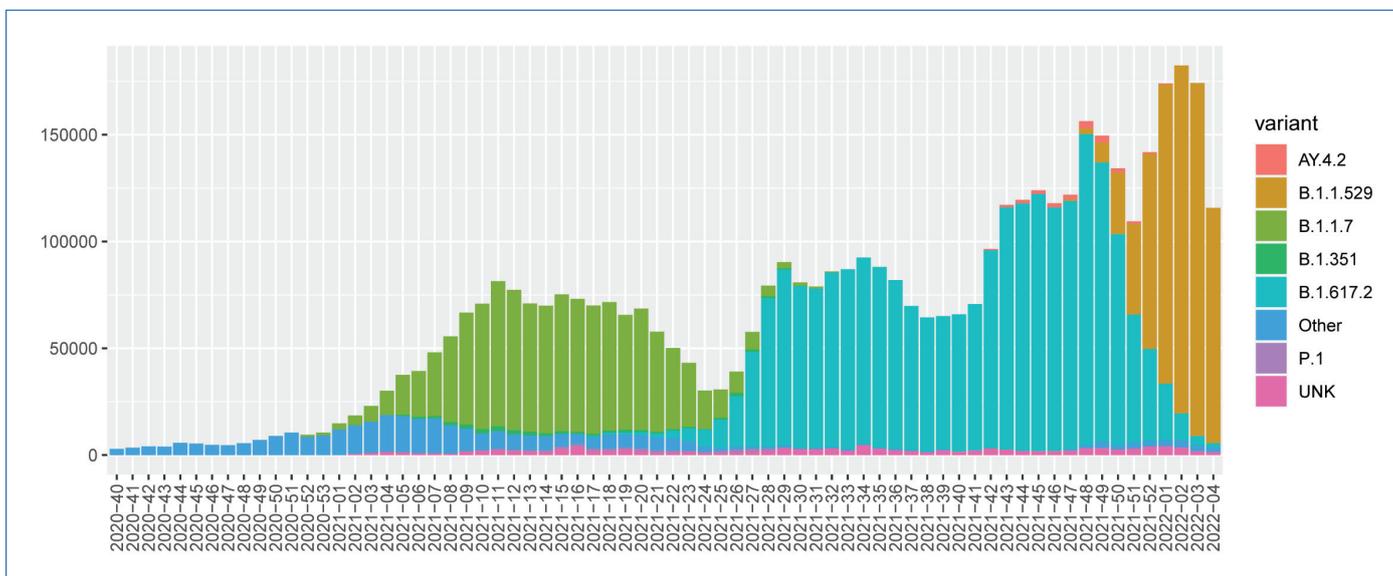


Figure 2 - Évolution de la propagation des variants du SARS-CoV-2 en Europe au cours de la pandémie : succession des variants alpha (B.1.1.7), delta (B.1.617.2) et omicron (B.1.1.529) (source : ECDC [4]).

et les réseaux sociaux [20-22]. L'attention s'est focalisée sur l'interprétation quasi journalière des indicateurs d'évolution de la pandémie, entre autres le nombre de cas par jour, semaine ou mois, le taux de contamination par région ou par pays, le taux de décès, l'occupation des lits d'hospitalisation et de soins intensifs, et les mesures de confinement, les codes couleurs et la fermeture des frontières pour n'en citer que quelques-uns. La recherche d'immédiateté, de sensationnalisme et de scoop privilégiant souvent, sinon systématiquement, les annonces au caractère dramatique, s'est opposée au besoin de recul et de calme nécessaire pour une analyse plus objective et nuancée et une réponse appropriée à l'anxiété des populations.

Le travail de vulgarisation des journalistes exige, paradoxalement, une connaissance approfondie du sujet. Dans un monde médiatique devenu ultra compétitif, les journalistes sont cependant de plus en plus confrontés au besoin de couvrir des domaines très variés et de devenir des généralistes de l'information. Le recours aux « experts » est donc devenu une pratique courante dans cette pandémie, certains témoignant d'un niveau de connaissance ou d'expertise insuffisant pour les sujets traités, et présentant un argumentaire qui ne faisait pas toujours clairement la distinction entre l'expression de leur opinion et celle des données scientifiques disponibles. Reconnaître que l'absence d'évidences scientifiques ne permettait tout simplement pas de donner de réponses précises à certaines questions d'actualité est une attitude qui a souvent fait défaut.

Enfin, notons aussi la mise à l'index croissante de scientifiques exprimant des opinions divergentes par rapport à la ligne défendue par les autorités et leurs propres conseillers. Le principe de la liberté académique a donc été mis à rude épreuve : cette crise en a révélé les limites [23-24].

Ces controverses ont généré une « infodémie », donnant lieu à une suite ininterrompue de débats médiatiques où se discutaient des opinions tranchées et divergentes, diluant les messages utiles d'intérêt général et compliquant le décodage d'une crise mondiale aux aspects tellement complexes. Cette infodémie a contribué à accroître la confusion générale, y compris dans le corps médical, et à alimenter l'anxiété du grand public [20-22].

Crise sanitaire complexe et difficulté d'une communication et d'une gestion de crise rapide, claire, cohérente et compréhensible

Le cyclone médiatique et l'infodémie évoqués ci-dessus ont particulièrement mis en relief les effets délétères d'une communication officielle tardive ou contradictoire. Les faiblesses dans la communication officielle ont largement contribué aux ravages de la désinformation dans le grand public. Les messages utiles et pertinents ont en effet été confrontés à la désinformation et aux thèses complotistes très présentes dans les réseaux sociaux [25-29].

Les analyses et commentaires, souvent déforcés par un manque de recul et l'absence de réponses scientifiques claires aux questions principales, ne pouvaient éviter un manque de clarté et d'objectivité dans l'évaluation des mesures proposées ou imposées. Ceci n'a fait qu'accentuer la perte de confiance d'une partie croissante de la société dans la pertinence des mesures trop souvent adoptées puis modifiées dans l'urgence.

Cette crise a souligné plus que jamais l'importance d'une communication rapide, précise, simple, univoque, pragmatique, inclusive, cohérente et compréhensible de tous les citoyens. Adaptés aux conditions rapidement évolutives de la pandémie, ces critères sont les garants du maintien de la confiance de la société civile dans ses institutions et un élément clé de cohésion sociale et d'adhésion des citoyens aux mesures proposées. Les mesures proposées par les autorités ont difficilement percolé à travers les différentes communautés ethniques des grandes villes, par manque de compréhension des mesures ou en raison de facteurs culturels et sociétaux incompatibles avec les mesures proposées.

Les jeunes générations, nettement moins concernées par les complications médicales du Covid-19, ont elles aussi payé un lourd tribut à cette pandémie en raison de l'impact de la gestion de la crise sur le système éducatif et leur vie sociale.

À l'inverse de la plupart des pays européens où la gestion peut être qualifiée de « politique », certains pays, comme la Suède, ont opté pour une réponse « dirigée par des experts » avec un gestionnaire de crise clairement identifié et assumant les prises de décisions [30]. À défaut d'avoir complètement

protégé ce pays des conséquences néfastes de la pandémie, cette politique a eu le mérite de clarifier le processus décisionnel en le rendant transparent.

Coordination européenne dans la gestion de crise : entre absence et présence

L'organisation des services de santé et de la fourniture des soins médicaux est et reste une compétence nationale. En matière de santé, l'Union européenne n'a donc qu'une « compétence d'appui » aux États membres – art. 6 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, aussi appelé traité de Rome (TFUE) –, et une « compétence partagée » avec les États sur les « enjeux communs de sécurité en matière de santé publique » (art. 4 et 168 TFUE).

L'Union européenne dispose cependant de mécanismes et de compétences permettant une gestion de crise plus coopérative. Rappelons que le partage des ressources telles que les équipements, les infrastructures et le personnel fait partie des mesures prises par la Commission par le biais du mécanisme européen de protection civile (EUCPM) et du rescEU, ainsi que de la réserve européenne de capacités supplémentaires, et du rôle de facilitateur de l'OMS pour la mise en œuvre opérationnelle pratique. Le soutien opérationnel est assuré par les opérations européennes de protection civile et d'aide humanitaire (DG ECHO), tandis que la planification et la supervision de la recherche sont dirigées par la Direction générale de la migration et des affaires intérieures (DG HOME). Dans cette crise sanitaire, l'Union européenne a été active dans les domaines de la recherche sur le Covid-19 (Programme Horizon 2020), la certification et les autorisations de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments de nouveaux dispositifs de détection et d'identification du virus SARS-CoV-2, et dans l'échange d'informations sur l'évolution de la pandémie via l'Agence européenne de contrôle des maladies (ECDC).

Cependant, il est bon de souligner que la pandémie a révélé les conséquences délétères d'un manque de coordination européenne, notamment dans la politique de gestion des frontières de l'espace Schengen et de la coopération entre pays à l'acmé de la crise pandémique. Au cours de la pandémie de Covid-19, de nombreuses lacunes ont été observées en ce qui concerne la coopération multilatérale en matière de recherche et de partage des informations, de développement et de déploiement des vaccins, et de politique de voyage [31-37]. Les États ont répondu à cette crise de manière autonome, décidant seuls des mesures de confinement en privilégiant l'intérêt personnel à l'intérêt collectif. Dans ce type de crise, les réponses apportées par un pays ont souvent un impact sur les autres pays. Pour obtenir de meilleurs résultats individuellement et collectivement, une coordination entre les pays est préférable.

La science aux avant-postes mais pas toujours avec les réponses adéquates, ni conformes aux règles éthiques

L'impact de la pandémie de Covid-19 sur les études scientifiques (fondamentales, appliquées ou cliniques) et les chercheurs a été majeur. La pandémie a donné lieu à la publication d'une énorme quantité de recherches scientifiques, en phase avec l'impact médiatique du sujet, le besoin de financement et de visibilité des équipes, mais aussi la nécessité de fournir le plus rapidement possible des informations utiles pour la prise de décision et la gestion de crise. Parmi ces publications, on retrouve un nombre substantiel de publications non révisées

par les pairs, mises à disposition en accès libre de manière extrêmement rapide. Elles constituent une littérature abondante, mais sans les filtres et sans les contrôles de qualité assurés par les éditeurs et les évaluateurs indépendants, associés à l'accélération du processus de révision [38].

En ce qui concerne les essais cliniques visant à repositionner des médicaments existants et à identifier ceux qui pourraient avoir une activité anti-Covid cliniquement démontrée [41-43], ils ont le plus souvent été menés au niveau national, s'exposant au risque d'inclusion d'un nombre trop restreint de patients et donc d'une puissance statistique insuffisante. Parfois diffusées trop rapidement, certaines de ces études ont provoqué des débats passionnés, et au final engendré une grande confusion sur les effets réels ou hypothétiques de médicaments anti-Covid. Ceci s'est fait au prix d'efforts fournis en pure perte et d'une perte de temps considérable dans l'identification de traitements efficaces.

L'augmentation du taux de publication a entraîné une augmentation du taux de rétractation. Des études cliniques publiées dans des revues prestigieuses telles que *The Lancet* ou *The New England Journal of Medicine* ont également fait l'objet de critiques virulentes sur le manque de transparence dans la collecte, l'analyse des données et la validité des résultats obtenus, obligeant ces revues et leurs auteurs à se rétracter et à retirer la publication [35-37]. Tirant les leçons du passé récent, la Commission européenne soutient à présent activement la mise en place d'études multicentriques de qualité afin d'identifier plus rapidement les substances actives répondant aux critères de qualité souhaités.

Quant à l'identification d'un traitement efficace anti-Covid, on ne peut que regretter l'absence de mise en place d'études multinationales de grande ampleur, coordonnées au niveau européen. DisCoVeRy, une étude de phase 3, est la seule étude clinique multicentrique transnationale initiée en 2020. La majorité des patients ayant été recrutés en France – dont une institution coordonnait l'étude –, elle a révélé la difficulté d'inclure des patients à l'échelle européenne et illustre bien les nombreux obstacles réglementaires, juridiques, financiers contrariant la conduite efficace des essais cliniques [44-45].

L'Europe, en dépit de sa diversité, doit être capable de résoudre ce type de défi et de répondre unanimement et rapidement aux épidémies/pandémies en établissant une collaboration médicale efficace.

Diversité des sources de données et des indicateurs : manque d'harmonisation, de standardisation et d'échanges des données de monitoring de la pandémie

• *Absence de lien entre les différentes bases de données et les indicateurs d'évolution et de monitoring de la pandémie*

Après deux ans de crise, le nombre d'indicateurs et de bases de données en ligne disponibles est impressionnant. Cependant, les données disponibles sont disparates et peu exploitables. Les organismes européens comme l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) chargés du suivi et de l'exploitation des données épidémiologiques du Covid-19 donnent un accès public à de nombreuses bases de données mais chacune est spécifique d'un nombre limité d'indicateurs (par exemple la base de données de VOC (« variant of concern ») par État membre européen) et sans lien relationnel possible entre les différentes bases de données. La crise actuelle a mis en évidence la nécessité de développer les analyses de séquençage à haut débit afin d'identifier et de

suivre l'évolution des variants et de leurs caractéristiques génétiques (mutations, délétions, insertions, etc.).

L'amélioration de nos connaissances sur les effets des différents variants en termes de contagiosité, de pathogénicité, de sévérité et d'échappement immunitaire à une protection vaccinale ou secondaire à une infection naturelle, nécessite impérativement le croisement de l'ensemble des données du patient. Actuellement, très peu d'institutions sont capables d'établir un lien entre la base de données des variants préoccupants (VOC) et les bases de données cliniques, biologiques et épidémiologiques, que l'on appelle les « métadonnées contextuelles ». Établir un tel lien nécessite un identifiant unique propre à chaque individu (numéro national, numéro de sécurité social, numéro de code fiscal, selon les pays) et aux résultats de ses analyses, des traitements, de sa vaccination et de son évolution dans le temps. Il est donc techniquement possible de relier entre eux tous les indicateurs d'un patient associés à sa maladie mais cela ne peut se faire qu'à la source, avec le concours des praticiens hospitaliers ou privés, déjà surchargés de travail et épuisés. La contribution des instituts de santé publiques nationaux est également indispensable car ils centralisent les informations transmises par le corps médical ; ils ont dès lors accès à l'ensemble des données. Établir ce type de relation est donc complexe et énergivore.

• *La contribution du projet H2020 PANDEM-2 à la collecte et au partage transfrontalier d'indicateurs de pandémie utile pour la surveillance et la réponse*

Le projet européen PANDEM-2 a pour objectif de renforcer la collecte et le partage des données entre les acteurs de santé œuvrant sur le terrain et les agences nationales de santé publique via un tableau de bord (« dashboard ») afin d'améliorer la surveillance et la gestion des pandémies [3]. Ceci implique une digitalisation, une normalisation et un partage de différents types de données (publiques et nationales) entre pays européens lors de crises sanitaires transfrontalières. L'objectif est de pouvoir disposer d'indicateurs essentiels et de les exploiter au moyen de systèmes de requêtes spécifiques, tout en garantissant la protection des données personnelles.

En réponse aux lacunes évoquées ci-dessus, un des développements spécifiques menés dans PANDEM-2 est d'établir des liens relationnels entre différentes bases de données. Ce travail vise notamment à permettre des analyses détaillées sur l'impact du virus dans les différentes catégories de patients (comorbidité, groupe d'âge), leur statut vaccinal, sur l'efficacité de nouveaux traitements anti-Covid, sur le taux d'hospitalisation et le taux de décès. À défaut de pouvoir l'implémenter sur les bases de données existantes, le projet examine ce type de relation en développant des outils permettant de simuler de manière réaliste cette interaction en exploitant les données réelles disponibles dans les bases de données publiques. Le simulateur crée une connexion entre bases de données indépendantes en utilisant un jeu de données (« test set ») que l'on va enrichir en lui ajoutant une métadonnée contextuelle additionnelle (« training set »). Une des applications de ce simulateur est d'intégrer de manière réaliste les données génétiques des variants aux données cliniques et biologiques anonymisées (figure 3).

Des efforts sont également déployés pour partager les données au niveau international en construisant cette voie analytique intégrative et en la rendant utilisable et à valeur ajoutée pour différentes catégories de parties prenantes dans

l'Union européenne et au-delà dans une approche transfrontalière. Cela nécessite une collaboration étroite avec les institutions de santé publique, les laboratoires et les praticiens de première ligne au niveau national, ainsi qu'une interaction étroite entre les organismes européens concernés tels que le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Ce simulateur permettra de développer les fonctionnalités nécessaires pour l'intégration de ces données dans le tableau de bord global lorsque ces données seront proposées par les instituts de santé publique et par les organisations européennes et internationales.

Problèmes d'interprétation et d'analyse des différents indicateurs

Les chiffres rapportant le « nombre de cas » en fonction du temps tels que commentés par les médias ont souvent alimenté la confusion, surtout pendant la première année de crise et la succession des premières vagues pandémiques. L'absence de nuance et de considération pour les différences pourtant essentielles entre « contamination », établie sur la base d'un test diagnostique positif, et d'« infection », se traduisant par une symptomatologie clinique modérée ou sévère, était notoire.

Le vaste sujet de la diversité des tests développés et utilisés et leur sensibilité et spécificité propres a été largement discuté dans la littérature [46-47]. Il est important de mettre l'accent sur l'interprétation des résultats des tests d'amplification génique du virus SARS-CoV-2, communément appelés « PCR », car la communication du résultat et son interprétation ont aussi donné lieu à de nombreuses controverses liées à une simplification abusive et à une interprétation excessive des résultats [48]. On peut regretter que la communication des résultats PCR se soit trop souvent limitée à une réponse de type « positif » ou « négatif », sans communication de la charge virale, communément appelée « cycle threshold » (Ct). L'absence de données quantitatives a compliqué l'appréciation du risque sanitaire réel posé par les patients positifs. Cette situation a conduit à maintenir inutilement à l'hôpital ou en isolement des individus dont la très faible valeur de Ct indiquait l'absence de risque de transmission du virus. À cette confusion s'ajoute le manque d'appréciation de la nature même d'un résultat PCR, celui-ci amplifiant des morceaux de génome du virus mais n'indiquant pas sa viabilité, donc sa contagiosité éventuelle. Vu leur coût et leur complexité, les analyses de viabilité n'ont pu être intégrées dans les procédures de routine mises en place par les autorités pour l'évaluation et le suivi des cas positifs [49]. En conséquence, les données recueillies au cours de cette pandémie se sont souvent avérées partielles, incomplètes, hétérogènes ou insuffisamment fiables, empêchant toute exploitation détaillée. Et n'oublions pas que l'émergence rapide de nouveaux variants du virus SARS-CoV-2 oblige en permanence à réévaluer la performance des tests de diagnostic Covid-19 [50].

Problèmes logistiques : ruptures des chaînes d'approvisionnement

Tout au long de cette pandémie, les besoins identiques aigus et massifs exprimés au même moment par l'ensemble des pays affectés par la crise ont engendré une pénurie brutale en composants ou matériaux essentiels et en matières premières critiques tels que par exemple : fourniture de masques à la population, réactifs pour tests diagnostiques à large échelle,

Cases data from ecdc

country	year_week	age_group	new_cases
Belgium	2021-20	<15yr	1542
Belgium	2021-20	15-24yr	3101
Belgium	2021-20	25-49yr	6936
Belgium	2021-20	50-64yr	2753
Belgium	2021-20	65-79yr	832
Belgium	2021-20	80+yr	418
Croatia	2021-20	<15yr	606
Croatia	2021-20	15-24yr	573
Croatia	2021-20	25-49yr	2123
Croatia	2021-20	50-64yr	1150
Croatia	2021-20	65-79yr	662
Croatia	2021-20	80+yr	222
Cyprus	2021-20	<15yr	104
Cyprus	2021-20	15-24yr	128
Cyprus	2021-20	25-49yr	432
Cyprus	2021-20	50-64yr	126
Cyprus	2021-20	65-79yr	54
Cyprus	2021-20	80+yr	12

<https://opendata.ecdc.europa.eu/covid19/agecasesnational/csv/data.csv>

Variants data from ecdc

country	year_week	variant	number_sequenced	number_detections_variant
Belgium	2021-20	AT.1	1688	0
Belgium	2021-20	AY.4.2	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.1.529	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.1.7	1688	1353
Belgium	2021-20	B.1.1.7+E484K	1688	12
Belgium	2021-20	B.1.351	1688	10
Belgium	2021-20	B.1.427/B.1.429	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.525	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.526	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.616	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.617	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.617.1	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.617.2	1688	93
Belgium	2021-20	B.1.617.3	1688	0
Belgium	2021-20	B.1.620	1688	1

<https://opendata.ecdc.europa.eu/covid19/virusvariant/csv/data.csv>

Realistic simulations

country_code	year_week	age_group	variant	nb
BE	2021-20	<15yr	B.1.1.7	30
BE	2021-20	<15yr	B.1.351	1
BE	2021-20	<15yr	B.1.617.2	3
BE	2021-20	<15yr	NSQ	132
BE	2021-20	<15yr	Other	3
BE	2021-20	<15yr	P.1	2
BE	2021-20	<15yr	UNK	1
BE	2021-20	15-24yr	B.1.1.7	57
BE	2021-20	15-24yr	B.1.1.7+E484K	1
BE	2021-20	15-24yr	B.1.617.2	3
BE	2021-20	15-24yr	NSQ	309
BE	2021-20	15-24yr	Other	2
BE	2021-20	15-24yr	P.1	3
BE	2021-20	25-49yr	B.1.1.7	126
BE	2021-20	25-49yr	B.1.617.2	6
BE	2021-20	25-49yr	NSQ	624
BE	2021-20	25-49yr	Other	6
BE	2021-20	25-49yr	P.1	5
BE	2021-20	25-49yr	UNK	1
BE	2021-20	50-64yr	B.1.1.7	50
BE	2021-20	50-64yr	B.1.617.2	4
BE	2021-20	50-64yr	NSQ	261
BE	2021-20	50-64yr	P.1	4
BE	2021-20	65-79yr	B.1.1.7	9
BE	2021-20	65-79yr	NSQ	79
BE	2021-20	65-79yr	Other	2
BE	2021-20	65-79yr	P.1	5
BE	2021-20	80+yr	B.1.1.7	10
BE	2021-20	80+yr	B.1.351	1
BE	2021-20	80+yr	NSQ	38
BE	2021-20	80+yr	P.1	1

Variant simulator

Training

Figure 3 - Le simulateur développé dans PANDEM-2 [3] connecte les données « cas » de l'ECDC aux données « variants » de l'ECDC [4]. Il fonctionne sur des données existantes qui sont agrégées dans les bases de données ; toutefois, le simulateur peut désagréger les données pour simuler les caractéristiques génétiques propres au variant d'un cas individuel.

écouvillons pour prélèvements nasopharyngés, gants et équipements de protection pour le nursing et le personnel médical, respirateurs, et plus récemment réactifs de séquençage pour l'analyse des VOC [51-52]. Les tests PCR étaient pourtant indispensables pour identifier les « clusters de patients infectés » et pour faciliter leur confinement ciblé, une politique de loin préférable aux épisodes répétés de confinement généralisé dont les conséquences économiques et sociétales désastreuses sont de plus en plus apparentes.

Ces difficultés d'approvisionnement en masques et réactifs de laboratoire ont empêché tout screening de masse lors du début de la pandémie et ont ralenti considérablement ou totalement compromis la prise de mesures pourtant essentielles pour une bonne gestion de crise. La perte d'autonomie de production de matériaux et de composants essentiels au sein de l'Union européenne est apparue clairement, mettant la plupart des pays européens en situation de dépendance par rapport aux lignes de production industrielle délocalisées en Asie, notamment en Chine et en Corée du Sud. Cette crise a donc révélé l'insuffisance de production européenne en

constituants essentiels en cas de crise majeure et la nécessité de réduire ce type de dépendances dans un certain nombre de secteurs clés dont fait partie le domaine de la santé. Sont actuellement à l'étude la mise en œuvre de mécanismes de stockage stratégique et de diversification des approvisionnements et une nouvelle politique industrielle d'autonomie stratégique ouverte (ASO), visant à combler les déficits européens dans une série de domaines critiques [53].

Impossibilité de comparer les chiffres de mortalité entre pays

La mortalité est un indicateur essentiel de l'impact d'une pandémie. Selon les estimations les plus récentes du mois de janvier 2022, les chiffres de mortalité de la pandémie sont de l'ordre de 5 à 6 millions de décès depuis fin décembre 2019. On observe des variations importantes entre l'Asie, l'Amérique du Sud, l'Amérique du Nord, l'Inde, l'Afrique et l'Europe (figure 4a), et des variations importantes entre différents pays au sein d'une même région (figure 4b). L'Europe de l'Ouest et les Amériques ont payé jusqu'à maintenant le plus lourd tribut

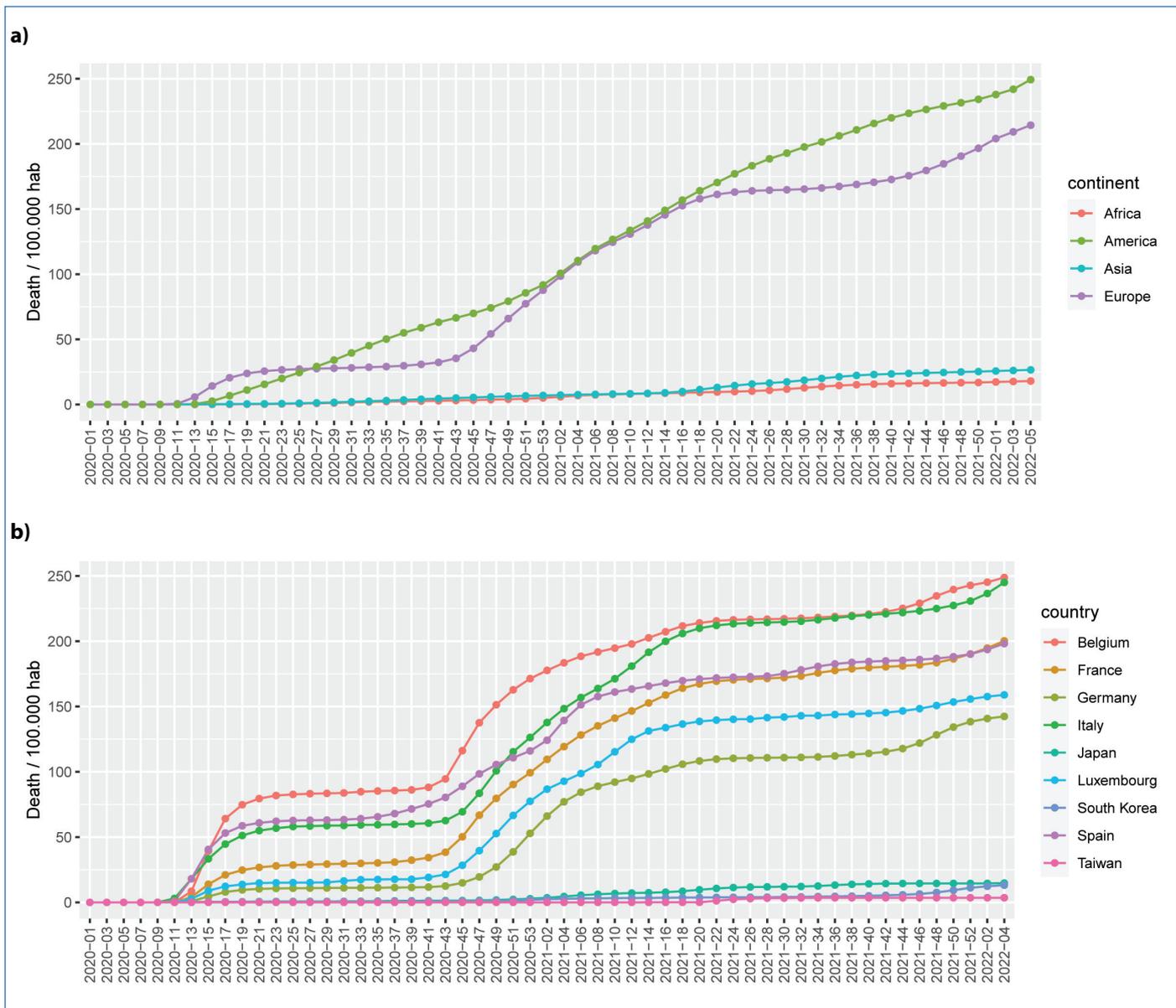


Figure 4 - a) Évolution de la mortalité cumulative (mortalité par 100 000 habitants) par continent pendant la pandémie. Représentation graphique des chiffres de mortalité de quatre continents, de janvier 2020 à février 2022, basée sur les données de ECDC, Stockholm (Suède). b) Évolution de la mortalité cumulative (mortalité par 100 000 habitants) par pays. Représentation graphique des chiffres de mortalité de huit pays européens et trois pays asiatiques, de janvier 2020 à février 2022, basée sur les données de ECDC, Stockholm (Suède). (www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-national-14-day-notification-rate-covid-19).

à la pandémie, tandis que l'Asie et l'Afrique enregistrent beaucoup moins de décès par rapport à leur population [54]. Rappelons le caractère très approximatif et non exhaustif des chiffres de mortalité. Ces approximations sont liées au mode de calcul et d'attribution des décès, et à des politiques différentes en matière de dépistage et de déclaration des cas. Les statistiques officielles de nombreux pays excluent les victimes qui n'ont pas été testées positives au coronavirus avant leur décès – un facteur responsable d'une sous-estimation majeure là où les capacités de dépistage sont limitées, et nous savons à quel point elles l'ont été en Europe pendant l'année 2020.

Ajoutons que se concentrer uniquement sur les décès liés au Covid ne fournit aucune information sur les effets indirects de la pandémie attribuables à la perturbation des services de santé et aux changements économiques, sociaux et comportementaux plus larges au sein de la population ; et enfin que la pandémie a rendu plus difficile pour les médecins de traiter d'autres pathologies et a découragé les gens de se rendre

à l'hôpital, ce qui peut avoir indirectement causé une augmentation des décès.

Une limitation de l'accès aux soins liée aux mesures de confinement et à la priorisation des lits Covid dans les institutions hospitalières et les soins intensifs ont entraîné un report de consultations et d'interventions chirurgicales [55]. Cette limitation d'accès aux soins pour les patients non-Covid peut avoir indirectement engendré une augmentation des décès dus à des maladies autres que la Covid-19, notamment chez ceux présentant une pathologie cancéreuse. La sous-estimation de la mortalité liée au Covid en maison de retraite, que ce soit par déficit de recensements des institutions privées de petite taille (un facteur très présent en Angleterre) et l'absence de dépistage dans ces institutions au début de la pandémie, est un autre facteur de biais. En Belgique, la mortalité en maison de repos a vraisemblablement été surestimée en début de pandémie suite à l'inclusion comme décès lié au Covid de tout décès survenu en maison de repos en l'absence de test de confirmation.

L'évaluation de la surmortalité permet de mieux quantifier l'impact de cette pandémie sur la mortalité [56]. Selon l'OMS, la surmortalité directe et indirecte est vraisemblablement deux à trois fois plus élevée que les chiffres de mortalité. Cette évaluation se heurte à l'absence de données comparatives robustes entre continents. Des indicateurs de surmortalité par pays sont toutefois accessibles en ligne pour certains d'entre eux [57-59].

Recours massif au tryptique tests, dépistage et traçage

L'interruption rapide des chaînes de transmission du virus et les progrès technologiques rapides au cours de la pandémie ont entraîné une adaptation progressive de la stratégie de tests, dépistage et traçage. Des tests systématiques et répétés ont été introduits pour détecter les personnes infectées et assurer le suivi de leurs contacts. Au cours de la pandémie, les tests PCR salivaires, moins contraignants pour les individus, ont été proposés, suivis par les autotests diagnostiques basés sur la détection antigénique du virus, ou des anticorps anti-SARS-CoV-2 pour le suivi de l'immunité humorale résiduelle post-infection naturelle ou post-vaccinale. Les développements technologiques se sont rapidement multipliés, proposant une automatisation des tests de détection et de lecture des résultats [46, 60]. De nouveaux tests rapides basés sur la spectroscopie sont actuellement développés pour fournir un diagnostic rapide type « point-of-care », capables de détecter de faibles charges virales dans les échantillons et de permettre un dépistage de masse sur les ARN [61] ou les particules virales de l'échantillon [62].

Des mesures de contrôle préventives des contaminations ont été appliquées par les compagnies aériennes afin d'assurer une meilleure maîtrise du risque de propagation virale via le trafic aérien. Le « passenger locator form » (PLF) à remplir avant l'embarquement et associé à une obligation de test à l'atterrissage est devenu une obligation pour certaines destinations ou lors de retour d'une zone jugée à risque [63-64]. On sait en effet depuis la grippe de Hong Kong que le trafic aérien est un facteur d'amplification important des phénomènes épidémiques et pandémiques. Certains aéroports et des compagnies aériennes ont imposé un programme de tests pour des destinations internationales spécifiques comme le Japon et l'Amérique du Nord. L'expansion de ce modèle nécessite des méthodes de dépistage peu coûteuses, faciles à réaliser, donnant un résultat rapide (quelques minutes) et fiables. Les développements technologiques actuels vont dans ce sens. L'application de ce modèle pourrait donc très prochainement être étendue aux frontières, aux ports et aux grandes gares ferroviaires ayant des liaisons internationales, contribuant ainsi à une meilleure surveillance et à un meilleur contrôle des risques de résurgence du virus.

À cela s'ajoute le développement d'applications à charger sur son téléphone portable [65], destinées à informer les individus de la possibilité d'un contact à haut risque dans leur environnement immédiat. L'implémentation s'est toutefois avérée difficile et n'a pas engendré une adhésion suffisante auprès des populations pour en garantir l'efficacité [66].

Protection individuelle et collective : rapides développements

Des mesures appelées « gestes barrières » ont été rapidement proposées en termes d'hygiène des mains et de distanciation sociale. Initialement controversé, le port du masque s'est généralisé et est devenu une mesure obligatoire lors de tout

rassemblement dans des lieux confinés. Le champ d'application de la mesure a cependant varié au cours du temps, avec une application plus stricte et généralisée en fonction des pics de contamination. Notons toutefois que les autorités ont consacré peu d'attention à l'aspect éducatif du port du masque et à son contrôle. Quel type de masque choisir ? Comment le porter correctement ? Combien de temps ? Comment l'entretenir ? Autant de questions peu ou pas abordées par les autorités.

Les mesures de décontamination des locaux et infrastructures diverses fréquentés par le grand public et les protections en plexiglas ont vu leur généralisation, notamment chez les distributeurs de services, les chaînes de supermarchés, les bouchers et les restaurants. Associés à une bonne ventilation, les purificateurs d'air ont été rapidement adoptés par le secteur HoReCa (hôtellerie, restauration et cafés), les locaux pour activités récréatives (cinémas, salles de sports, piscines) et les institutions culturelles, dans l'espoir d'échapper aux mesures de fermeture associées aux confinements successifs [67-69]. Plus récemment, le monitoring du taux de gaz carbonique au moyen de capteurs de CO₂ a été proposé dans les écoles afin de s'assurer d'une ventilation suffisante [70].

Les recherches actuelles tentent à présent de combler le manque d'évaluation en temps réel de la qualité de l'air et de la présence d'agents pathogènes. Ces instruments de mesure devraient contribuer à une meilleure maîtrise des risques de transmission dans les espaces confinés et permettre une action corrective rapide.

Trop peu d'attention et de moyens pour les soins en première ligne

Au cours de cette crise sanitaire, les autorités ont consacré quasiment toute leur attention à l'impact de la pandémie sur le système hospitalier et les unités de soins intensifs. Ce constat est paradoxal si l'on tient compte des mesures d'économie et du désinvestissement croissant dans le système des soins de santé en Europe ces vingt dernières années.

Cette crise a cependant aussi mis en lumière la nécessité de renforcer et de valoriser la médecine dite de terrain. La contribution des médecins généralistes et des pharmaciens, essentielle dans la gestion d'une crise de cette ampleur, a trop souvent été réduite à sa portion congrue [71-72]. Pourtant, ce secteur largement négligé par les autorités au cours de cette crise est et reste la première et meilleure ligne de défense pour protéger les hôpitaux en traitant les patients à domicile autant que possible, et en évitant ou retardant l'impact du pic épidémique sur les hôpitaux. Ce constat va de pair avec l'identification de traitements efficaces et non toxiques pouvant être administrés en dehors des hôpitaux, ce qui, à l'heure actuelle, reste un besoin non satisfait et est l'objet de nombreuses controverses [73-74].

La production de vaccins anti-Covid en un temps record mais pas disponibles pour tous : qui vacciner ?

Un programme de vaccination efficace à grande échelle est un des déterminants fondamentaux d'une réponse rapide et proportionnée à une maladie épidémique et de l'interruption des chaînes de transmission virale. Ce programme intervient en complément d'une intensification du dépistage et de la recherche des contacts. Dans la crise du coronavirus, le laps de temps pour le développement, la production et la mise en service des vaccins à ARN a été extrêmement court [75]. Ce nouveau type de vaccin a en effet bénéficié des études

précédentes entamées lors de l'épidémie de SARS CoV-1 qui a sévi en 2003. La disparition rapide du SARS avait toutefois empêché la réalisation d'études de population. Ceci a pu être rapidement réalisé en exploitant les acquis technologiques existants et a permis d'accélérer la préparation de vaccin à ARN (Pfizer-BioNTech, Moderna) et ADN (Astra Zeneca, Janssen-Johnson & Johnson). Pour les vaccins à ARN, le recours au gène d'une petite partie de la protéine virale appelée « spike » que l'on pouvait produire synthétiquement de manière très contrôlée et très rapide, et le fait de pouvoir court-circuiter une grande partie du processus de développement et de production des vaccins traditionnels ont considérablement accéléré leur mise à disposition. L'importance des fonds attribués à la recherche vaccinale, la vitesse de circulation du virus dans la population pendant la pandémie et le raccourcissement des délais réglementaires lors des essais cliniques ont permis d'obtenir plus rapidement des résultats d'efficacité, contribuant au délai de mise à disposition extraordinairement court des vaccins anti-Covid.

Cette mise à disposition rapide ne s'est toutefois pas faite sans susciter de nombreux débats dans la société, notamment sur la liberté ou pas de se faire vacciner, sur les effets secondaires à moyen et long termes des nouveaux vaccins à ARN, sur leur efficacité contre les nouveaux variants, sur l'obligation vaccinale des enfants et des jeunes adultes, sachant qu'ils n'en sont pas les premiers bénéficiaires sur le plan sanitaire [76].

Ces débats éthiques et parfois juridiques se sont encore intensifiés avec la mise en place du certificat Covid numérique de l'Union européenne (CST, « Covid safe ticket »), indispensable pour l'accès à certains lieux et activités (musées, restaurants, théâtres...), et donc perçue comme une pression inacceptable à se faire vacciner et vécue par les non-vaccinés comme une discrimination à leur égard [77].

Et l'évolution actuelle de la pandémie pose à présent le problème de la revaccination compte tenu de l'émergence de variants pouvant échapper à la protection immunitaire et de l'atténuation assez rapide de cette protection immunitaire, sans compter une distribution largement inégale des vaccins, avec un déficit notoire de vaccination dans les pays en voie de développement.

Nécessité d'une éducation sanitaire de la société civile

Un autre enseignement de cette crise est la nécessité d'une éducation sanitaire de la société civile. En effet, on constate que ces connaissances de base sur le risque infectieux ont progressivement disparu du fait de l'amélioration constante des conditions sanitaires dans nos sociétés modernes. En revanche, cette éducation, encore très présente dans les pays régulièrement touchés par des crises sanitaires, augmente considérablement leur résilience face à des situations de crise rapidement évolutives. L'éducation à la santé consiste à réapprendre les modes de transmission des agents pathogènes, l'utilité des mesures individuelles de prévention et de protection telles qu'évoquées ci-dessus [78-79]. L'enseignement de ces principes devrait faire partie des nouveaux programmes éducatifs dans les écoles et les universités, où les étudiants constituent sans aucun doute un facteur d'amplification majeur de la transmission virale. Il pourrait également être utile de dispenser ces connaissances de base dans les établissements d'enseignement supérieur dont les participants sont une cible privilégiée du virus compte tenu du dynamisme de leur vie sociale. Il serait également bénéfique de mettre à disposition des modules d'enseignement dans

les quartiers ou les villages et de décentraliser l'application du mode d'enseignement « train the trainer ».

Vers une meilleure gestion des risques

Ces quelques constats témoignent du niveau d'impréparation de notre société occidentale face à ce type de crise majeure, en dépit de crises antérieures attirant l'attention sur les risques de cette impréparation. La gestion de crise du Covid s'est davantage définie comme une approche réactive au niveau national et au coup par coup, plutôt qu'une approche préventive, coordonnée au niveau européen. De nombreux aspects de la gestion de cette crise ont touché aux libertés fondamentales et entraîné des débats éthiques incessants, faisant l'objet d'une abondante littérature qui sort cependant du cadre de cette revue [80-84]. L'impréparation et la faiblesse de l'approche réactive ont contribué à renforcer, dans la population et les professionnels des différents secteurs impactés par les mesures imposées, la perception d'une gestion quelque peu chaotique, menant parfois au rejet de mesures perçues comme « à géométrie variable », et au renforcement des mouvements d'opposition et à la désinformation.

Cette pandémie met en exergue le besoin d'une bonne coordination européenne avec un renforcement de la participation des États membres [85]. L'importance des contrôles transfrontaliers et la difficulté de les implémenter de manière coordonnée sont apparues clairement. La mise en place d'une collaboration harmonisée transnationale avec échange d'indicateurs harmonisés ou standardisés permettant une comparaison de données est apparue comme une nécessité – c'est un des principaux objectifs de PANDEM-2. Dans le futur, il est impératif que les réponses d'urgence à une menace sanitaire aillent au-delà des efforts nationaux et poursuivent activement des approches soutenant la collaboration transfrontalière. Même s'ils ont été trop peu exploités pendant cette crise pandémique, l'Union européenne a mis en place une série de mécanismes et de compétences permettant ce mode de gestion globale. L'objectif est donc de privilégier une gestion plus globale des risques au niveau européen. Il est également nécessaire d'éviter autant que possible les conflits d'objectifs entre la protection de la santé et la protection de la vie économique et sociale. Les recommandations actuelles soulignent toutes la nécessité de mesures flexibles, compréhensibles, adaptées à des situations changeantes et donc proportionnées, mais aussi justes et justifiées sur la base de la science ou de preuves, sans oublier les leçons de l'histoire et l'empathie à l'égard des citoyens [86].

L'auteur remercie Axelle Lorient pour la conception de la figure 3 et Jérôme Ambroise pour la compilation des figures 4a et b exploitées dans le projet PANDEM-2 (Pandemic Preparedness and Response, H2020-SU-SEC-2019, ref 883285). Le matériel présenté et les opinions exprimées ici n'engagent que l'auteur. La Commission européenne n'est pas responsable de l'utilisation qui est faite des informations présentées.

Les références de cet article sont consultables en ligne sur www.lactualitechimique.org (page liée à cet article).

Jean-Luc GALA,

Professeur, M.D., PhD, directeur du Centre de Technologies Moléculaires Appliquées (CTMA), Université catholique de Louvain (Belgique).

* jean-luc.gala@uclouvain.be

Compléments à l'article « Management du risque sanitaire : retour d'expérience de la pandémie Covid-19 », par Jean-Luc Gala (*L'Act. Chim.*, 2022, 472, p. 30)

Références

- [1] A. Sharma, I. Ahmad Farouk, S.K. Lal, Covid-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention, *Viruses*, **2021**, 13(2), p. 202.
- [2] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.L. Shi, Characteristics of SARS-CoV-2 and Covid-19, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2021**, 19(3), p. 141-154.
- [3] Agence européenne de contrôle des maladies (ECDC), www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/variants-dashboard
- [4] Pandemic preparedness and response, Horizon 2020 Project PANDEM-2, 2021-2023, <https://pandem-2.eu>
- [5] M. Rocetti, L. Casini, The role of inter-regional tourism in the spread of Covid-19 in Italy during the 2020 summer: a confirmatory study, In *Proceedings of the Conference on Information Technology for Social Good*, sept. **2021**, p. 1-6.
- [6] D. Tosi, A.S. Campi, How schools affected the Covid-19 pandemic in Italy: data analysis for Lombardy region, Campania region, and Emilia region, *Future Internet*, **2021**, 13(5), p. 109.
- [7] M.J. Hoogeveen, E.K. Hoogeveen, Comparable seasonal pattern for Covid-19 and flu-like illnesses, *One Health*, **2021**, 13, p. 100277.
- [8] M.A. Zoran *et al.*, Exploring the linkage between seasonality of environmental factors and Covid-19 waves in Madrid, Spain, *Process Saf. Environ. Prot.*, **2021**, 152, p. 583-600.
- [9] J. Nayak *et al.*, An impact study of Covid-19 on six different industries: automobile, energy and power, agriculture, education, travel and tourism and consumer electronics, *Expert systems*, **2021**, <https://doi.org/10.1111/exsy.12677>
- [10] J. Fernald, H. Li, M. Ochse, Future output loss from Covid-induced school closures, *Future*, **2021**, 2021, p. 04.
- [11] R. Viner *et al.*, School closures during social lockdown and mental health, health behaviors, and well-being among children and adolescents during the first Covid-19 wave: a systematic review, *JAMA pediatr.*, **2022**, doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5840
- [12] R.Y. Kim, The impact of Covid-19 on consumers: preparing for digital sales, *IEEE Eng. Manag. Rev.*, **2020**, 48(3), p. 212-218.
- [13] K. Das, R.L. Behera, B. Paital, Socio-economic impact of Covid-19, In *Covid-19 in the Environment*, Elsevier, **2022**, p. 153-190.
- [14] K. Aristodemou, L. Buchhass, D. Claringbould, The Covid-19 crisis in the EU: the resilience of healthcare systems, government responses and their socio-economic effects, *Eurasian Econ. Rev.*, **2021**, 11(2), p. 251-281.
- [15] G. Belostecinic *et al.*, Teleworking – An economic and social impact during Covid-19 pandemic: a data mining analysis, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2022**, 19(1), p. 298.
- [16] D. Acemoglu, V. Chernozhukov, I. Werning, M.D. Whinston, Optimal targeted lockdowns in a multigroup SIR model, *American Economic Review: Insights*, **2021**, 3(4), p. 487-502.
- [17] DELVE Initiative, *Economic Aspects of the Covid-19 crisis in the UK*, **2020**, 5, p. 3. DELVE Report, *American Economic Review: Insights*.
- [18] A. Janiak, C. Machado, J. Turén, Covid-19 contagion, economic activity and business reopening protocols, *J. Econ. Behav. Organ.*, **2021**, 182, p. 264-284.
- [19] G. Bonaccorsi *et al.*, Economic and social consequences of human mobility restrictions under Covid-19, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2020**, 117(27), p. 15530-535.
- [20] A. Bendau *et al.*, Associations between Covid-19 related media consumption and symptoms of anxiety, depression and Covid-19 related fear in the general population in Germany, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **2021**, 271(2), p. 283-291.
- [21] H. Liu, W. Liu, V. Yoganathan, V.S. Osburg, Covid-19 information overload and generation Z's social media discontinuance intention during the pandemic lockdown, *Technol. Forecast. Soc. Change*, **2021**, 166, p. 120600.
- [22] M.A. Gisondi *et al.*, A deadly infodemic: social media and the power of Covid-19 misinformation, *J. Med. Internet Res.*, **2022**, 2, p. e35552.
- [23] A. Lavazza, M. Farina, The role of experts in the Covid-19 pandemic and the limits of their epistemic authority in democracy, *Public Health, Front.*, **2020**, 8, p. 356.
- [24] I. Torjesen, Covid-19: Sweden vows greater protection for academics as researcher quits after aggressive social media attack, *BMJ*, **2021**, 372, 489.
- [25] D. Lilleker, I. Coman, M. Gregor, E. Novelli (eds), *Political Communication and Covid-19. Governance and Rhetoric in Times of Crisis*, Routledge, **2021**, p. 333.
- [26] S. Russack, The effect of Covid on EU democracies, *Centre for European Policy Studies*, **2021**.
- [27] G. Vicentini, M.T. Galanti, Italy, the sick man of Europe: policy response, experts and public opinion in the first phase of Covid-19, *South European Society and Politics*, **2021**, p. 1-27.
- [28] S. Hansson *et al.*, Covid-19 information disorder: six types of harmful information during the pandemic in Europe, *J. Risk Res.*, **2021**, 24(3-4), p. 380-393.
- [29] R. Wodak, Crisis communication and crisis management during Covid-19, *Global Discourse: An Interdisciplinary Journal of Current Affairs*, **2021**, 11(3), p. 329-353.
- [30] R. Bengtsson, D. Brommesson, Institutional trust and emergency preparedness: perceptions of Covid-19 crisis management in Sweden, *J. Contingencies Crisis Manag.*, **2022**, 1-11, DOI: 10.1111/1468-5973.12391
- [31] M. Jit *et al.*, Multi-country collaboration in responding to global infectious disease threats: lessons for Europe from the Covid-19 pandemic, *The Lancet Regional Health-Europe*, **2021**, 9, p. 100221.
- [32] C. Kreuder-Sonnen, J. White, Europe and the transnational politics of emergency, *J. Eur. Public Policy*, **2021**, p. 1-13, <https://doi.org/10.1177/00323217211005336>.
- [33] A.M. Paccès, M. Weimer, From diversity to coordination: a European approach to Covid-19, *Eur. J. Risk Regul.*, **2020**, 11(2), p. 283-296.
- [34] D. Toshkov, B. Carroll, K. Yesilkagit, Government capacity, societal trust or party preferences: what accounts for the variety of national policy responses to the Covid-19 pandemic in Europe?, *J. Eur. Public Policy*, **2021**, p. 1-20.
- [35] M. Anderson *et al.*, Towards stronger EU governance of health threats after the Covid-19 pandemic, *Eur. J. Risk Regul.*, **2020**, 11(2), p. 273-282.
- [36] A. Renda, R. Castro, Towards stronger EU governance of health threats after the Covid-19 pandemic, *Eur. J. Risk Regul.*, **2020**, 11(2), p. 273-282.
- [37] A. Alemanno, The European response to Covid-19: from regulatory emulation to regulatory coordination?, *Eur. J. Risk Regul.*, **2020**, 11(2), p. 307-316.
- [38] S.M.I. Majeed, R.A. Gilani, Covid-19: navigating scientific uncertainty, *Life and Science*, **2020**, 1(3), p. 2-2.
- [39] S. Dotolo, A. Marabotti, A. Facchiano, R. Tagliaferri, A review on drug repurposing applicable to Covid-19, *Brief. Bioinform.*, **2021**, 22(2), p. 726-741.
- [40] A.M. Heustess, M.A. Allard, D.K. Thompson, P.S. Fasinu, Clinical management of Covid-19: a review of pharmacological treatment options, *Pharmaceuticals*, **2021**, 14(6), p. 520.
- [41] G. Frampton, L. Woods, D.A. Scott, Inconsistent and incomplete retraction of published research: a cross-sectional study on Covid-19 retractions and recommendations to mitigate risks for research, policy and practice, *PLoS One*, **2021**, 16(10), p. e0258935.
- [42] G. Agoramorthy, M.J. Hsu, P. Shieh, Queries on the Covid-19 quick publishing ethics, *Bioethics*, **2020**, 34(6), p. 633-634.
- [43] S.R. Shimray, Research done wrong: a comprehensive investigation of retracted publications in Covid-19, *Accountability in Research*, **2022**, p. 1-14.
- [44] H.G. Eichler *et al.*, Clinical trials for Covid-19: can we better use the short window of opportunity?, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2020**, 108(4), p. 730-3.
- [45] M. Trøseid *et al.*, Accelerating clinical trial implementation in the context of the Covid-19 pandemic: challenges, lessons learned and recommendations from DisCoVeRy and the EU-SolidAct EU response group, *Clin. Microbiol. Infect.*, **2022**, 28(1), p. 1-5.
- [46] B. Giri *et al.*, Review of analytical performance of Covid-19 detection methods, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2021**, 413(1), p. 35-48.
- [47] C.K. Lai, W. Lam, Laboratory testing for the diagnosis of Covid-19, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2021**, 538, p. 226-230.

- [48] T.P. Velavan, C.G. Meyer, Covid-19: a PCR-defined pandemic, *Int. J. Infect. Dis.*, **2021**, *103*, p. 278-279.
- [49] V. Manzulli *et al.*, Real time PCR and culture-based virus isolation test in clinically recovered patients: is the 2021 subject still infectious for SARS-CoV2?, *J. Clin. Med.*, **2021**, *10(2)*, p. 309.
- [50] R.W. Peeling, P.L. Olliaro, D.I. Boeras, N. Fongwen, Scaling up Covid-19 rapid antigen tests: promises and challenges, *Lancet Infect Dis.*, **2021**, *21(9)*, p. e290-e295.
- [51] C.P. Bown, How Covid-19 medical supply shortages led to extraordinary trade and industrial policy, *Asian Economic Policy Review*, **2022**, *17(1)*, p. 114-135.
- [52] A. Spieske, M. Gebhardt, M. Kopyto, H. Birkel, Improving resilience of the healthcare supply chain in a pandemic: evidence from Europe during the Covid-19 crisis, *J. Purch. Supply Manag.*, **2022**, *100748*, <https://doi.org/10.1016/j.pursup.2022.100748>
- [53] Commission européenne : questions-réponses, https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_21_645
- [54] WHO Coronavirus (Covid-19) dashboard, <https://covid19.who.int>
- [55] B. Herreros, P. Gella, D.R. De Asua, Triage during the Covid-19 epidemic in Spain: better and worse ethical arguments, *J. Med. Ethics*, **2020**, *46(7)*, p. 455-458.
- [56] G. Konstantinou *et al.*, Regional excess mortality during the 2020 Covid-19 pandemic in five European countries, *Nat. Commun.*, **2022**, *13(1)*, p. 1-11.
- [57] Covid-19 data: tracking Covid-19 excess deaths across countries, *The Economist*, www.economist.com/graphic-detail/coronavirus-excess-deaths-tracker
- [58] Population and health: death and mortality, *Eurostat*, <https://ec.europa.eu/eurostat/web/covid-19/data>
- [59] Excess mortality update, Eurostat, https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Excess_Mortality_Update_DEC2021GIF.gif
- [60] O. Nyabi, J.L. Gala *et al.*, Diagnostic value of IgM and IgG detection in Covid-19 diagnosis by the mobile laboratory B-LiFE: a massive testing strategy in the Piedmont region, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2021**, *18(7)*, p. 3372.
- [61] D.L. Kitane, J.L. Gala *et al.*, A simple and fast spectroscopy-based technique for Covid-19 diagnosis, *Sci. Rep.*, **2021**, *11(1)*, p. 1-11.
- [62] H. Saada, J.L. Gala *et al.*, Sensing of Covid-19 spike protein in nasopharyngeal samples using a portable surface plasmon resonance diagnostic system (soumis).
- [63] N. Bitsolas *et al.*, European Union Digital Passenger Locator Form System (EUdPLF) development, *Eur. J. Public Health*, **2021**, *31(suppl. 3)*, p. ckab164-660.
- [64] M. Gleeson, K. Neville, A. Pope, The design and development of a digital contact tracing application to better facilitate the tracing of passengers in the event of a biological threat/pandemic, *J. Decis. Syst.*, **2020**, *29(suppl. 1)*, p. 482-488.
- [65] Mobile contact tracing apps in EU Member States, https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/travel-during-coronavirus-pandemic/mobile-contact-tracing-apps-eu-member-states_en
- [66] G. Resta, V. Zeno-Zencovich, Rise and fall of tracing apps, In *Privacy and Data Protection in Software Services*, **2022**, Springer, p. 153-161.
- [67] Z.J. Zhai, R. Bahl, K. Trace, B. Gupta, H. Li, Mitigating Covid-19 in public spaces, *ASHRAE J.*, **2021**, *63(10)*, p. 28-38.
- [68] D. Schafer, Infection control technologies for building design: building design and operations need to consider infection control technologies in the wake of the Covid-19 pandemic, *Consult. Specif. Eng.*, **2020**, *57(5)*, p. 6-10.
- [69] F. Dehghani, F. Omid, S. Yousefinejad, E. Taheri, The hierarchy of preventive measures to protect workers against the Covid-19 pandemic: a review, *Work*, **2020**, *67(4)*, p. 771-777.
- [70] A. Eykelbosh, Indoor CO₂ sensors for Covid-19 risk mitigation: current guidance and limitations, National Collaborating Centre for Environmental Health, Vancouver, BC, **2021**.
- [71] S. Gupta, S. Sahoo, Pandemic and mental health of the front-line healthcare workers: a review and implications in the Indian context amidst Covid-19, *Gen. Psychiatry*, **2020**, *33(5)*.
- [72] P.A. McCullough *et al.*, Pathophysiological basis and rationale for early outpatient treatment of SARS-CoV-2 (Covid-19) infection, *Am. J. Med*, **2021**, *134(1)*, p. 16-22.
- [73] M. Cruciani *et al.*, Ivermectin for prophylaxis and treatment of Covid-19: a systematic review and meta-analysis, *Diagnostics*, **2021**, *11(9)*, p. 1645.
- [74] A. Bleizgys, Vitamin D and Covid-19: it is time to act, *Int. J. Clin. Pract.*, **2021**, *75(3)*, p. e13748.
- [75] S. Gandon, S. Lion, Targeted vaccination and the speed of SARS-CoV-2 adaptation, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2022**, *119(3)*.
- [76] A. Giubilini, J. Savulescu, D. Wilkinson, Queue questions: ethics of Covid-19 vaccine prioritization, *Bioethics*, **2021**, *35(4)*, p. 348-355.
- [77] A. Giubilini, J. Savulescu, D. Wilkinson, Covid-19 vaccine: vaccinate the young to protect the old?, *J. Law Biosci.*, **2020**, *7(1)*, p. lsa050.
- [78] R.V. Tso, B.J. Cowling, Importance of face masks for Covid-19: a call for effective public education, *Clin. Infect. Dis.*, **2020**, *71(16)*, p. 2195-2198.
- [79] S. Sevimli, The evaluation of public health ethics, individual, collective and state with institutional, responsibilities and obligation during Covid-19 pandemics through online media reports in Turkey, *Eubios J. Asian Int. Bioeth.*, **2021**, *31(2)*.
- [80] H. Schmidt, L.O. Gostin, M.A. Williams, Is it lawful and ethical to prioritize racial minorities for Covid-19 vaccines?, *JAMA*, **2020**, *324(20)*, p. 2023-24.
- [81] F. Lucivero *et al.*, Covid-19 and contact tracing apps: ethical challenges for a social experiment on a global scale, *J. Bioethical Inq.*, **2020**, *17(4)*, p. 835-839.
- [82] S. Azadnajafabad, Heroes or cowards: healthcare workers' autonomy right versus patient care duties during the Covid-19 pandemic, *J. Med. Ethics Hist. Med.*, **2020**, *13*.
- [83] H.J. Ehni, U. Wiesing, R. Ransch, Saving the most lives – A comparison of European triage guidelines in the context of the Covid-19 pandemic, *Bioethics*, **2021**, *35(2)*, p. 125-134.
- [84] C. Mannelli, Whose life to save? Scarce resources allocation in the Covid-19 outbreak, *J. Med. Ethics*, **2020**, *46(6)*, p. 364-366.
- [85] E.H. Adam, A.N. Flinspach, R. Jankovic, S. De Hert, K. Zacharowski, Treating patients across European Union borders: an international survey in light of the coronavirus disease-19 pandemic, *Eur. J. Anaesthesiology*, **2021**, *38(4)*, p. 344.
- [86] P. Bourdelais, The Covid-19 pandemic in historical perspective, *Hist. Soc. Res.*, **2021**, *Suppl. 33*, p. 302-315.