

Gestion de crise

# Le pilotage à vue continue

*Jusqu'au 2 juin, le pays sort partiellement du confinement, avec l'espoir d'identifier rapidement les foyers actifs du virus, d'isoler les cas contacts et de relancer progressivement l'économie. Mais l'hypothèse d'un reconfinement reste de rigueur.*



Avec moins de 2 000 lits occupés au 18 mai, les services de réanimation ont tenu le choc... En attendant la deuxième vague ?

Un pays qui redémarre très progressivement, une carte de France entre vert et rouge, une pandémie qui conserve une part de ses mystères, un bilan humain désastreux et évolutif, un système de santé profondément désorganisé... Depuis le 11 mai, et après deux mois d'un confinement strict, la France sort "groggy" de cet épisode totalement inédit dans son histoire. Certes, l'étau se desserre un peu. Les Français peuvent désormais circuler sans attestation dérogatoire, dans la limite de 100 km autour du domicile. Les écoles primaires accueillent des élèves dans des conditions strictes de respect des gestes barrières, et la rentrée des collèges a commencé le 18 mai. Les transports en commun redémarrent très progressivement, avec la mise en place de dispositifs

visant à faire respecter la distanciation physique (places neutralisées, port du masque obligatoire, distributeurs de gel hydroalcoolique...). Le gouvernement appelle au prolongement du télétravail, tandis que le dispositif de chômage partiel pour garde d'enfants est supprimé. Les commerces ont rouvert, excepté les « lieux de convivialité ». Une vie au ralenti qui témoigne des profondes incertitudes qui persistent. Et personne, à ce stade, ne voit le bout du tunnel.

## Un suivi au jour le jour de l'épidémie

La nouvelle séquence, celle d'un déconfinement au compte-gouttes, pose plus de questions qu'elle n'offre de solutions. « Nous devons trouver un point d'équilibre entre la responsabilité de relancer la vie des Français

et celle de maîtriser le risque épidémique, expliquait le Premier ministre, Edouard Philippe, le 7 mai. C'est une ligne de crête. Tout au long du mois, il faut adapter notre plan. Si les chiffres évoluent favorablement, nous pourrions envisager une nouvelle phase. A défaut, nous devons prendre de nouvelles décisions. » Un plan de reconfinement a d'ailleurs été préparé par Jean Castex, le haut fonctionnaire chargé de la stratégie de déconfinement.

Dans ce document mis en ligne le 12 mai, Jean Castex prévient : « Il est indispensable de conserver un niveau très élevé de vigilance. La possibilité d'une réversibilité des mesures doit ainsi toujours pouvoir être offerte et l'éventualité d'un reconfinement en urgence doit rester dans les esprits et être anticipée par les pouvoirs publics. » Le 7 mai, Edouard Philippe et Olivier Véran, le ministre de la Santé, ont rappelé les paramètres de surveillance de l'épidémie. Au premier rang, la capacité d'accueil des services dédiés au Covid-19 reste la clé de voûte du dispositif. A défaut, la saturation des 10 000 lits de réanimation (soit le double des capacités habituelles) constituerait une catastrophe annoncée sur le plan de la prise en charge des patients sévères. Second indicateur, le taux de passage aux urgences pour suspicion de Covid-19 permet d'établir la prévalence de l'épidémie selon les territoires. Enfin, un troisième indicateur recense le déploiement, par département, des tests virologiques

de type RT-PCR. « Plus de 700 000 de ces tests seront réalisés chaque semaine, indiquait Olivier Véran. Ils vont nous aider à étudier la circulation du virus, à identifier les zones où l'épidémie progresse et à procéder aux mesures de confinement des personnes infectées et des cas contacts, au domicile et à l'extérieur. »

### Les généralistes chargés du dépistage

Contrôler la réémergence de foyers infectieux, agir rapidement pour circonscrire leur expansion, surveiller étroitement l'état de santé des cas suspects... Tels sont les objectifs du vaste dispositif impliquant les médecins généralistes, désormais en première ligne contre le risque de deuxième vague. Le ministre de la Santé a décrit en détail la conduite à tenir. En cas de symptômes suspects, un patient doit consulter son médecin traitant. Celui-ci procède alors à un examen clinique, et prescrit un test RT-PCR en cas de pré-diagnostic. Le patient est tenu de se confiner à son domicile et d'éviter tout contact

avec ses proches. En cas de diagnostic positif, le médecin doit renseigner, sur Ameli.fr, la liste des contacts au domicile du patient, qui doit alors poursuivre son isolement, dans une pièce dédiée ou dans un hôtel, jusqu'à 7 jours à partir de la déclaration des symptômes. Les personnes de l'entourage au domicile répondent pour leur part à un questionnaire par téléphone réalisé par l'assurance maladie ou l'ARS. Elles devront également rester à l'isolement et se soumettre à un test RT-PCR. Il reviendra au médecin traitant d'assurer le suivi des patients contaminés. Pour la consultation, le généraliste est rémunéré 55 euros, comprenant l'examen clinique, la prescription du test, l'annonce et le renseignement des cas contacts. Il pourra également, de façon volontaire, participer à l'investigation des cas contacts en dehors du domicile. A défaut, ce sont des agents de l'assurance maladie ou des ARS qui se chargeront de contacter les personnes en interaction avec le patient dans les 48 heures précédentes, rencontrées durant plus de 15 minutes, sans masques

et à moins d'un mètre. Elles devront s'isoler et passer un test PCR sept jours plus tard.

### Patients fragiles : les protéger à tout prix

Voilà pour les grandes manœuvres organisationnelles. A ces dispositions s'ajoutent, bien sûr, la promotion des gestes barrières (distanciation physique, hygiène), la recommandation du port du masque dans l'espace public et l'incitation des personnes fragiles (plus de 65 ans, malades chroniques) à respecter scrupuleusement les mesures de protection. Après avoir été envisagé, le confinement obligatoire n'a pas été retenu pour ces populations, des instances comme l'Académie de médecine ou le Comité consultatif national d'éthique s'étant prononcées contre une mesure jugée liberticide. Pour sa part, France Assos Santé dénonçait début mai le foisonnement et la disparité des recommandations publiées par « de multiples agences, instances et comités d'experts », craignant « une dilution des messages et donc une perte d'informa- >>>

## Tests sérologiques : la HAS reste prudente



Dominique le Guludec, présidente de la Haute Autorité de santé.

Début mai, la HAS a recommandé l'utilisation de tests sérologiques automatisables du SARS-CoV-2 (dits ELISA), réalisés en laboratoire de biologie médicale, sur prescription, à toute personne ayant présenté des symptômes, sévères ou non\*, évocateurs du Covid-19 et dont le diagnostic n'a pas été ou n'a pas pu être confirmé par RT-PCR. Mais également à tous les soignants et au personnel travaillant dans des structures fermées. Soit environ 3,5 millions de personnes. La restriction à ces catégories socioprofessionnelles

s'explique par « les nombreuses inconnues qui existent encore sur la réaction immunitaire de l'organisme à ce virus, a justifié Dominique le Guludec, présidente de la HAS. Si ces tests sérologiques permettent de déterminer si une personne a produit des anticorps, ils ne sont pas capables de délivrer le passeport immunitaire dont tout le monde rêve ». Ce qui a conduit la HAS à exclure un dépistage en population générale. « Ces tests ne permettent pas de déterminer la contagiosité d'un patient, ni son niveau de protection contre le virus », a rappelé Cédric Carbonneil, chef du service d'évaluation des actes professionnels de la HAS.

La troisième catégorie d'indications concerne la surveillance épidémiologique. « Elle aura un intérêt essentiel pour permettre de renseigner la prévalence sur une population donnée, a expliqué

Cédric Carbonneil. Cela aura aussi un impact sur l'efficacité des tests de détection sérologique. En effet, si le virus a peu circulé au sein d'une population, le résultat du test a un risque augmenté d'être erroné. » Des études sont menées par Santé publique France, notamment le projet EpiCOV sur un échantillon de 200 000 personnes.

### Pas d'autodiagnostic par le patient

La HAS a complété le 18 mai son avis sur l'utilisation des tests diagnostiques rapides (TDR), réalisés en laboratoire et préconisés dans les mêmes populations que les tests automatisables. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), réalisables dans davantage de lieux et par tout professionnel de santé, voire les membres de certaines associations, auront un usage plus restreint que les précédents. Ils ne s'adresseront qu'aux personnels soignants ou d'hébergement collectif et pour les patients symptomatiques sans signe de gravité, s'ils ont des difficultés d'accès à un laboratoire de biologie médicale. Un TROD positif devra être confirmé par un test ELISA ou TDR. Pour ce qui concerne les autotests réalisés par le patient seul, à domicile, ils sont difficiles à interpréter et leurs performances, inégales. La HAS considère qu'il est prématuré de recommander leur utilisation. L'ensemble de ces conclusions sera actualisé au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques.

J. B.

(\*) Test à réaliser au-delà du 7<sup>e</sup> jour après l'apparition des symptômes chez les patients aux manifestations graves, et du 14<sup>e</sup> jour pour les cas légers.

>>> tions sur les consignes à suivre » pour les personnes fragiles. « Nous demandons une totale clarification des règles de déconfinement par “catégorie” de personnes fragiles, coordonnée par une agence unique et mise à disposition des associations d’usagers concernées », réclamait France Assos Santé.

### Trop d’incertitudes scientifiques

La question des personnes fragiles illustre une réalité : les pouvoirs publics doivent, par essence, piloter à vue, donnant le sentiment d’adapter constamment leur stratégie face aux incertitudes scientifiques qui persistent sur le virus. Qu’on en juge. Si son code génétique est identifié depuis près de six mois grâce aux travaux des équipes chinoises, on sait encore peu de choses sur ses mécanismes de contamination, sur la durée moyenne

de contagiosité ou sur les causes de complication en fonction de l’état de santé initial du patient. L’apparition de cas – rares – de syndromes proches de la maladie de Kawasaki chez de jeunes enfants en témoigne. La plupart des hypothèses s’appuient sur des modèles statistiques et non sur le décryptage de l’histoire naturelle de la maladie. La part des patients asymptomatiques reste inconnue. On ne connaît pas non plus la durée de l’immunité acquise chez les patients guéris, ni le taux réel de couverture contre d’éventuels cas de réinfection. On ne sait pas, enfin, dans quelle mesure une deuxième vague est probable, ni à quel moment elle pourrait surgir. Autant dire que la phase de confinement, destinée à casser les chaînes de transmission, était inévitable, à l’instar de ce qui s’est passé partout dans le monde. Mais son efficacité installe

durablement la menace épidémique : selon Santé publique France, au 11 mai, entre 4 et 10 % de la population aurait été touchés... bien loin des 70 % qui permettraient de miser sur l’immunité collective.

### Vaccins : la foire d’empoigne

« Il faut vivre avec le Covid-19 », ne cessent de répéter les spécialistes. Pour combien de temps ? La recherche de traitements antiviraux n’avait pas révélé de pistes prometteuses à la mi-mai. L’essai européen Discovery, dont la France assure le leadership, peine à recruter hors de nos frontières. Et ses résultats préliminaires sont repoussés, faute de patients inclus dans la cohorte potentielle (3 200 patients). Aujourd’hui, les espoirs reposent donc sur la conception d’un vaccin, attendu au mieux pour le printemps 2021 mais qui ne pourrait être que diffi-

## Michael Chekroun, président-fondateur de Carenity : « Une bombe sanitaire à retardement pour les patients chroniques »



**Vous publiez un baromètre qui mesure chaque semaine l’impact du Covid-19 sur les patients atteints de pathologie chronique. Qu’avez-vous observé durant la période de confinement ?**

● Ce baromètre s’appuie sur la communauté de 400 000 patients que nous suivons dans le cadre des études menées par Carenity dans plus de quarante pays. Notre enquête recense les réponses de 7 458 patients chroniques, en Europe et aux Etats-Unis, dont 3 311 en France. En miroir des inquiétudes formulées par les professionnels de santé, ils attestent d’un fort effet de la pandémie et du confinement sur le recours aux soins entre mi-mars et mi-avril. 49 % indiquent que l’épidémie a eu un impact sur la fréquence de leurs consultations médicales ; 25 % ont exprimé une difficulté accrue à pouvoir se rendre chez un médecin ou à subir une intervention programmée. Et 46 % ont évoqué des rendez-vous annulés ou reportés. Il faut noter que ces chiffres sont dans l’ensemble stables, voire en légère augmentation, entre la première et la quatrième semaine de confinement. Ce qui montre qu’en dépit des messages d’alerte diffusés par les pouvoirs publics appelant les patients chroniques à consulter leur médecin sans tarder, le Covid-19 a profondément désorganisé les filières de prise en charge. Notre enquête vise également à mesurer la dimension

psychosociale de l’épidémie. Là encore, les chiffres sont sans appel : durant la semaine du 8 au 15 avril, plus de six patients sur dix évoquaient un fort niveau de stress et un sentiment marqué d’isolement social.

**Les soignants parlent de « bombe sanitaire à retardement ». Vos résultats confortent-ils cette crainte ?**

● Sans aucun doute. Ainsi 20 % des patients déclarent avoir modifié la fréquence de prise de leur traitement ou diminué leurs prises par peur de pénurie. 10 % indiquent avoir des difficultés à se procurer les médicaments dont ils ont besoin. Plus préoccupant encore, un patient sur dix avoue avoir renoncé totalement à son traitement. Les conséquences sanitaires devront être mesurées avec précision, de même qu’il faudra vérifier si la tendance se modifie avec le déconfinement progressif, ou si elle perdure, voire s’aggrave. Nous sommes actuellement sollicités par de nombreuses entreprises pharmaceutiques qui souhaitent une évaluation rapide et précise de la situation en vie réelle dans leurs aires thérapeutiques afin d’apporter aux patients et aux médecins les réponses adéquates. Le recueil et l’analyse rapides de données en vie réelle sont justement des atouts majeurs de la cohorte de patients suivis par Carenity. Nous allons contribuer à évaluer l’impact des retards de soins sur l’état sanitaire des patients chroniques dans plus de 900 pathologies représentées dans notre panel, et avec la possibilité de comparaisons entre différents pays.

H. R.

lement disponible avant l'automne, voire plus tard. La compétition entre les pays pour accéder de façon précoce aux doses d'un produit qui reste encore une hypothèse de laboratoire est d'ores et déjà lancée. Avec, dans le rôle de "l'épouvantail", le groupe Sanofi. Le 13 mai dernier, son directeur général, Paul Hudson, déclarait à l'agence de presse Bloomberg que le gouvernement américain aurait droit à la plus grosse précommande de son vaccin anti-Covid-19, en cas de succès : « Les Etats-Unis ont été le premier pays à financer la recherche sur les vaccins de Sanofi, en développant un partenariat avec le groupe dès février. Les Américains recevront donc probablement le vaccin contre le Covid-19 de Sanofi avant le reste du monde, si nous réussissons dans cette entreprise. » Une sortie qui a obligé le président France, Olivier Bogillot, à corriger le tir. « Tous les pays recevront le vaccin lorsqu'il sera disponible, s'est engagé le dirigeant. Sanofi dispose d'un ancrage industriel diversifié et international. Nous avons des capacités de production aux Etats-Unis, en Europe, no-

tamment en France et ailleurs dans le monde. La production sur le sol américain sera principalement dédiée aux Etats-Unis et le reste de nos capacités de production sera alloué à l'Europe, à la France et au reste du monde. »

### Vers une véritable Europe de la santé ?

Cette polémique illustre la montée des tensions géopolitiques provoquées par le Covid-19, sur fond de repli identitaire et de surenchère populiste. Les déclarations du directeur général de Sanofi s'expliquent notamment par l'incapacité de l'Europe à mener une stratégie globale face à l'épidémie. Le 18 mai, à l'occasion d'une conférence de presse commune, Emmanuel Macron et Angela Merkel ont annoncé leur volonté de relancer l'axe franco-allemand pour lutter contre la pandémie. Un fonds de 500 milliards d'euros est proposé, qui sera soumis à l'aval de la Commission européenne, dédié à la santé, la relance économique, la transition écologique et numérique et la souveraineté industrielle. « L'Europe de la santé n'a jamais existé, elle doit devenir

notre priorité », a indiqué Emmanuel Macron. Il plaide pour la constitution d'une « force sanitaire communautaire » qui serait en mesure de constituer des stocks d'équipements de protection, de tests, de traitements et de vaccins, mais également de permettre à l'Union européenne de reconstituer des filières de production de médicaments essentiels, destinées à assurer l'indépendance sanitaire du continent. Derrière la proposition, c'est une nouvelle Europe qui se dessine, dotée de compétences sanitaires alors que les Etats restent libres, aujourd'hui, d'organiser leur système de santé comme ils l'entendent. Ces belles intentions seront-elles suivies d'effets ? La présidente de la Commission européenne, Ursula von der Leyen, a accueilli favorablement les idées avancées par le couple franco-allemand. Reste à savoir si les autres dirigeants européens accepteront ce plan d'urgence, dont le financement reposera sur une mutualisation de la dette contractée auprès des marchés financiers. ■

Hervé Réquillart

## Covidom suit les patients à domicile



DR Alexandre Falzon et...

A l'heure du déconfinement, le suivi à domicile des patients atteints du nouveau coronavirus constitue l'une des clés pour réduire le risque d'une deuxième vague. Les initiatives se multiplient donc parmi les opérateurs de technologies innovantes. Ainsi, l'application Covidom, mise au point par la société Nouveal e-santé, tient la corde grâce à son partenariat développé avec l'AP-HP durant la phase de confinement. « Nous avons pu accompagner plus de 62 000 patients, infectés ou à risque, dont 7 000 bénéficiaient d'une assistance respiratoire à domicile, indique Alexandre Falzon, cofondateur de Nouveal e-santé. Dès le 11 mai, nous avons décidé d'offrir gratuitement nos services aux médecins généralistes, qui peuvent suivre à distance leur patient et programmer les interventions éventuelles d'infirmiers libéraux. » Chaque patient est invité à répondre quotidiennement à un ou plusieurs questionnaires de santé, transmis par voie électronique au médecin traitant. « Outre cette télésurveillance, nous développons, également en Ile-de-France, Covisan, une plate-forme de services incluant la réservation de chambres d'hôtel auprès du groupe Accor au cas où le patient souhaite s'isoler en dehors de chez lui, ainsi que la distribution de colis alimentaires ou de produits d'hygiène, précise Alexandre Falzon. Et nous



... Guillaume Fayolle, cofondateurs de Nouveal e-santé.

proposons également aux médecins libéraux de les assister dans la détection des cas contacts demandée par l'assurance maladie. » Soutenue par la région Ile-de-France et la Ville de Paris, avec le concours de la Croix-Rouge, la solution Covisan répond à la stratégie affichée par les pouvoirs publics : favoriser l'isolement des personnes à risque de contamination dans des conditions de vie acceptables. Créée en 2015, Nouveal e-santé connaît, depuis deux mois, « une croissance de 478 % de son activité ». Son investissement dans la lutte contre le Covid-19 ne serait pas possible sans le soutien financier de ses partenaires – Novo Nordisk France et J&J France – ainsi que de ses deux actionnaires principaux (La Poste et Malakoff Humanis). « Parmi nos priorités, nous souhaitons contribuer à la reprogrammation des nombreuses interventions qui ont été annulées durant le confinement grâce à nos outils développés avec plus de 300 établissements (e-fitback, ONCO'nect et Léa Santé), souligne Guillaume Fayolle, cofondateur de la société. Et nous étudions l'opportunité de développer la visioconférence en complément de Covidom. »

H. R.

Système de santé

# Vers un plan massif en faveur de l'hôpital

*La séquence "post-Covid", avec une réforme accélérée de l'hôpital, est lancée. Mais la question du financement est un casse-tête, alors que le déficit de la Sécurité sociale devrait augmenter de 41 milliards d'euros.*

Le 15 mai, à La Pitié-Salpêtrière, Emmanuel Macron a lancé officiellement ce qu'il avait déjà promis, en février, à Mulhouse et dans le même établissement parisien : un plan massif de réinvestissement dans le secteur hospitalier. Commentant les mesures prises depuis 2017, le président de la République a livré un mea culpa peu habituel : « On a sans doute fait une erreur dans la stratégie annoncée il y a deux ans », a-t-il admis devant des soignants qui l'interpellaient. Sans renier le fond de la réforme « Ma Santé 2022 », ce sont le rythme et la dimension des décisions engagées pour l'hôpital qui font l'objet de cette autocritique. « Cette loi ne porte pas assez de sens, et elle avait un rapport au temps et une ampleur qui n'étaient pas du tout suffisants par rapport à l'état où était l'hôpital public. » Allusion notamment à la reprise d'un tiers de la dette des établissements par l'Etat, soit 10 milliards d'euros, étalée sur trois ans : « Cela ne parle à personne, il faut réinvestir autrement, réguler autrement en sortant d'une logique budgétaire pour privilégier une logique sanitaire. »

## La réforme en urgence

Le virage est marqué. Jusque-là, seules des primes (1 500 euros dans les unités Covid, 500 euros dans les autres services) avaient été annoncées. Le ministre de la Santé, Olivier Véran, doit ouvrir les négociations le 25 mai, avec un train de mesures présenté « dès cet été ». Un "round" de discussions très attendu, quand les soignants ont mis de côté leurs frustrations durant trois mois pour affronter avec abnégation l'afflux de patients. Quelles seront les bases

des échanges ? Emmanuel Macron a fixé quatre chantiers prioritaires : revalorisation des salaires et des carrières, investissement dans les bâtiments et le matériel, mise en place d'une gouvernance plus « souple » et plus « déconcentrée », nouvelle organisation du système de santé basée sur le territoire. Un canevas conforme, somme toute, aux grandes lignes de « Ma Santé 2022 ». « Dans la crise, l'hôpital a montré que, quand on le laissait faire, il était capable d'accomplir des miracles. Faisons-lui confiance », indiquait Olivier Véran au *Journal du dimanche* le 17 mai. Au passage, le sort de la tarification à l'activité (T2A) semble scellé. « La crise du Covid-19 nous a montré qu'un raisonnement par population était plus intéressant pour l'hôpital qu'un raisonnement par activité », ajoutait le ministre, laissant supposer une approche tarifaire à l'échelle territoriale, incluant hôpital et ville. Baptisé le "Ségur" de l'organisation du système de santé, ce plan d'urgence vise à répondre massivement au retour de la contestation dans les établissements. Les collectifs Inter-Hôpitaux et Inter-Urgences, de même que la CGT et l'AMUF (association des médecins urgentistes de France), envisagent en effet une journée de mobilisation mi-juin.

## Hausse des dépenses, chute des recettes

Mais comment financer la dépense, alors que le déficit de la Sécurité sociale devrait connaître un dérapage historique à 41 milliards d'euros ? « C'est du jamais vu, ces chiffres donnent le tournis », concédait le 22 avril le ministre de l'Action et des Comptes publics, Gérard Darmanin, devant la commission des Affaires sociales du Sénat. Et d'égrener le montant de l'addition : un ONDAM qui devrait augmenter de 6,5 % (au lieu de 2,4 % prévus), 4 milliards d'euros attribués à Santé publique France (au lieu de 150 millions), 3 milliards d'euros de rallonge budgétaire à l'hôpital, 1 milliard supplémentaire pour financer les IJ pour garde d'enfant... A ceci s'ajoute la chute vertigineuse des recettes, établies à 24 milliards d'euros en mars et avril au lieu des 38 milliards attendus. Pour les comptes de Bercy, l'équation est insoluble, d'autant que Gérard Darmanin écarte, à ce stade, une hausse des impôts. Le gouvernement semble tout miser sur une relance "keynesienne" de l'économie, avec un soutien à la consommation et à l'investissement, en tablant sur une rentrée des recettes grâce au redémarrage de l'économie. Un espoir déjà douché par la Banque de France qui, dans sa note de conjoncture, évalue à - 27 % en avril l'impact de la crise en termes de perte d'activité (contre - 32 % en mars). Il faudra donc faire des choix de politique publique pour réinvestir massivement dans la santé. ■



Le président de la République, en visite à l'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière, le 27 février dernier.

Hervé Réquillart

# En ordre dispersé

*Alors que la recherche clinique bat son plein en France pour découvrir un médicament efficace (nouveau ou repositionné) contre le Covid-19, aucune étude n'a encore fourni de résultats probants.*



Les résultats de la grande étude européenne Discovery, officiellement lancée le 22 mars, se font toujours attendre...

Les premiers résultats étaient annoncés pour fin avril, puis l'échéance a été fixée au 14 mai par Emmanuel Macron lui-même... mais les résultats de la grande étude européenne Discovery, officiellement lancée le 22 mars, se font toujours attendre. Rappelons que cet essai impulsé par la France prévoyait de tester l'efficacité de quatre molécules ou associations différentes (remdesivir (Gilead), lopinavir + ritonavir avec ou sans interféron, hydroxychloroquine), un bras témoin recevant les soins standards. Il devait inclure un total de 3 200 patients hospitalisés pour Covid-19 dont 800 en France. Or au 6 mai, la France avait inclus 740 patients, le Luxembourg un seul. Sans se retirer formellement des négociations, certains pays ont préféré rejoindre d'autres essais internationaux ou monter leur propre essai. Saluant la mobilisation française, la coordinatrice de Discovery, Florence Ader, auditionnée le 6 mai par la Commission des Affaires sociales du Sénat, a reconnu un ralentissement du recrutement sur le territoire national, qu'elle impute à une « moindre

affluence des malades dans les hôpitaux » grâce au confinement. Mais selon l'Académie nationale de médecine, à cause du battage médiatique autour de l'hydroxychloroquine, « les patients n'acceptaient d'entrer dans l'essai qu'avec la certitude de ne pas être inclus dans le bras placebo, ce qui est incompatible avec le principe même de l'essai contrôlé ».

## L'hydroxychloroquine dans 15 essais

Le principal problème qui se pose en France selon Florence Ader est la multiplication des petits essais non contrôlés, au détriment des grands essais randomisés avec bras témoin. Parmi les 54 essais thérapeutiques autorisés en France au 14 mai, seuls neuf prévoyaient de recruter au moins 1 000 patients, tandis que 13 n'envisageaient pas d'inclure plus de 100 patients. 15 comportaient au moins un bras hydroxychloroquine, associée ou non à l'azythromycine. Parmi les molécules testées en dehors de Discovery, le tocilizumab (l'anti-inflammatoire RoActemra® de Roche) figure dans trois essais randomisés distincts. Deux incluent des patients hospitalisés pour Covid-19 (Covacta, promu par Roche et Corimmuno-19 par l'AP-HP), le troisième des patients cancéreux infectés par le SARS-CoV-2 (ImmunONcovid, centre Léon-Bérard à Lyon). L'AP-HP a annoncé fin avril des premiers résultats encourageants en termes de réduction du besoin de ventilation et de décès, mais sans que les données aient été encore soumises pour publication. L'étude Corimmuno-19 comporte sept autres bras, dont un avec l'hydroxychloroquine. Le bras "plasma" constitue un essai

distinct, Coviplasm, conduit avec l'EFS : le prélèvement de plasma de patients convalescents a commencé début avril.

## Encore de nouvelles pistes

Parmi les protocoles les plus récemment autorisés figure celui de la biotech française Abivax. Le candidat le plus avancé de son portefeuille, ABX464, déjà en clinique (phase II ou I) dans plusieurs indications de pathologies chroniques inflammatoires, va faire l'objet d'un essai de phase 2b/3 randomisé contre placebo, MiR-AGE, pour évaluer sa capacité à prévenir l'insuffisance respiratoire ou le décès chez des patients à risque atteints par le Covid-19. Selon la société, la molécule agirait à la fois comme anti-inflammatoire et comme antiviral (inhibition de la réplication virale vérifiée sur un modèle in vitro d'épithélium humain). Il s'agira ici de tester l'efficacité du médicament dès les premiers stades : plus de 1 000 patients symptomatiques nouvellement diagnostiqués ou soupçonnés d'être atteints devront être recrutés. Des stratégies plus inattendues sont également à l'étude. L'hôpital Sainte-Anne à Paris (GHU psychiatrie et neurosciences) a ainsi annoncé début mai le prochain démarrage d'un essai portant sur un antipsychotique, la chlorpromazine, dont l'efficacité in vitro sur les coronavirus SARS-CoV-1 et MERS-CoV avait déjà été démontrée, et confirmée depuis sur SARS-CoV-2. Les promoteurs de l'essai ont en outre indiqué avoir observé que dans cet établissement, les patients (largement traités par antipsychotiques) ont été moins fréquemment infectés que les soignants. ■

Julie Wierzbicki