



HAL
open science

La crise du covid-19 en France et en Europe : gestion de crise sanitaire et adaptation de l'industrie pharmaceutique

Maxime Lille

► **To cite this version:**

Maxime Lille. La crise du covid-19 en France et en Europe : gestion de crise sanitaire et adaptation de l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04122410

HAL Id: dumas-04122410

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04122410>

Submitted on 8 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 24 Juin 2022
par
Maxime Lille

**LA CRISE DU COVID-19 EN FRANCE ET EN
EUROPE :
GESTION DE CRISE SANITAIRE ET ADAPTATION
DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

Directeur de thèse :

Mme Marie-Pierre Sauvant Rochat

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président :

Mme Marie-Pierre Sauvant Rochat

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Eric Beyssac**

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Julie Helfenbein

Responsable étude nouveaux projets,
EUROAPI – Vertolaye (63)

Mme Isabelle Thomas

Maître de conférence,
INP Sigma-Clermont

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 24 Juin 2022
par
Maxime Lille

LA CRISE DU COVID-19 EN FRANCE ET EN EUROPE : GESTION DE CRISE SANITAIRE ET ADAPTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Directeur de thèse :

Mme Marie-Pierre Sauvant Rochat

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président :

Mme Marie-Pierre Sauvant Rochat

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Eric Beyssac**

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Julie Helfenbein

Responsable étude nouveaux projets,
EUROAPI – Vertolaye (63)

Mme Isabelle Thomas

Maître de conférence,
INP Sigma-Clermont

Remerciements

Je tiens à remercier Mme Marie-Pierre Sauvant Rochat, qui a accepté de diriger et de présider cette thèse. Merci pour votre enseignement au cours de ces années de faculté, pour votre relecture, vos conseils et votre soutien.

Je tiens aussi à remercier M. Éric Beyssac, Mme Julie Helfenbein et Mme Isabelle Thomas d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

M. Beyssac pour votre enseignement et votre implication dans les études pharmaceutiques, toujours accompagné de votre bonne humeur.

Julie, pour ton accueil lors de mon stage de fin d'étude. Merci pour ton support, tes conseils et ton expérience partagée qui m'ont permis d'apprendre énormément à tes côtés.

Mme Thomas, merci pour m'avoir accompagné au cours de ces deux ans à Sigma et pour votre aide, apportée dès que celle-ci était nécessaire.

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie de l'Université Clermont Auvergne qui ont su nous transmettre leur savoir ainsi que leur engagement envers le patient

A mes parents,

Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous m'avez appris. Les valeurs que vous nous avez transmises, l'amour que vous avez et que vous continuez à nous porter, votre parcours et la famille que vous avez su construire sont une inspiration de tous les jours. J'espère faire votre fierté, vous faites la mienne.

A mon petit frère,

Merci pour tous ces moments que nous avons passés ensemble, pour toutes ces soirées, tous les deux, qui derrière les chamailleries ont forgé notre relation. Merci d'être toi et de me faire rire dès que je te vois. N'oublie jamais que je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents,

Pour tout ce que vous m'avez transmis durant ces trop courtes années. Courtes, mais riches de tous les souvenirs que nous avons pu partager, de votre présence et de tout ce que vous nous avez transmis. Cette thèse est pour vous.

A mes tantes, oncles, cousins, cousines,

Isabelle, Luis, Didier, Christelle, Sarah, Victor, Pauline, Clément. Merci pour tous ces souvenirs qui ont fait mon enfance, pour ces moments passés ensemble et surtout, ceux à venir.

A Céline,

Merci d'avoir acceptée d'être ma marraine. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi, même dans les moments les plus difficiles comme pour cette fastidieuse relecture de thèse.

A Claire,

A toi, à côté de qui je suis passé pendant toutes ces années sans me douter que tu prendrais une place si importante dans ma vie. Merci pour ta folie, ta confiance, ta présence, ton amour et tellement plus encore... Merci de ne pas m'avoir laissé passer à côté de toi.

A mes amis de toujours,

Loïs, Chloé, Camille, Julien. Pour tous ces moments que nous avons passés ensemble depuis toutes ces années. Elles nous auront vu grandir et m'auront permis de voir les belles personnes que vous êtes devenues. Loïs, mon ami, que dire de plus. Merci tout simplement d'avoir toujours été là depuis ce fameux TP, pour tous ces moments de vie partagés et pour tous ceux qui restent à venir. Chloé, partie bien loin mais qui n'aura jamais raté une occasion de redescendre pour rigoler tous ensemble, pour ces Ti-punch et tant d'autres Borneries. Camille pour tout ce que tu es, pour ces fous rires (nerveux ?) et pour toutes ces parties de belotte avec ton fameux compère ... Julien, pour toutes tes combines et tes bons plans, pour ta fidélité et tes histoires à dormir avec le facteur. Merci à vous.

Johan, Thibault, Damien, Edouard et tous les personnes de Charbonnières/Paugnat avec qui j'ai passé tant de bon moment durant tout mon parcours à la faculté, merci.

A mes amis de la faculté,

Tiphaine, Anastasyia, Thibault, Tessie, Vincent, merci à vous pour toutes ces années. Anastasyia, ma binôme, pour toutes ces soirées, ces verres renversés, pour ton écoute et ta présence dans les moments difficiles. Tiphaine, pour tout ce que nous avons partagés au cours de TOUTES nos années d'études. Pour ton soutien, ta franchise et nos discussions sur le sens de la vie. Thibault, pour ce premier verre place de Jaude qui en a appelé d'autres, pour tous

ces moments partagés. Tessie, Vincent, pour votre gentillesse, votre bonne humeur, et pour toutes ces soirées sangria/tapas.

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières.....	5
Liste des tableaux et figures	8
Tableaux.....	8
Figures.....	8
Liste des abréviations	9
1. Introduction.....	10
2. Les pandémies dans l’histoire.....	11
2.1. Les premières épidémies décrites dans l’Antiquité	11
2.1.1. La peste de Thucydide.....	11
2.1.2. La peste antonine.....	12
2.2. Le Moyen-âge et la Grande peste	14
2.2.1. Origine et propagation de l’épidémie	14
2.2.2. La médecine au temps de la peste de 1347.....	15
2.2.3. Santé publique, économie et premiers passe-sanitaire.....	17
2.3. John Snow et la naissance de l’épidémiologie moderne (18).....	18
2.4. La grippe espagnole de 1919	21
2.4.1. Origine géographique et propagation de l’épidémie.....	21
2.4.2. Conséquences sanitaires.....	22
2.4.3. Moyens de contrôle de l’épidémie	23
2.4.4. Bilan de la première pandémie moderne	25
2.5. Les épidémies récentes.....	26
2.5.1. La pandémie de SIDA	26
2.5.1.1. Origine de la maladie	26
2.5.1.2. Mécanisme d’action.....	27
2.5.1.3. Le SIDA en France.....	28
2.5.1.4. Évolution de la perception du SIDA.....	31
2.5.1.5. Le SIDA, une épidémie symbolique	32
2.5.2. Les pandémies récentes.....	33
2.5.2.1. Les épidémies à SARS-CoV1 et à MERS-CoV	33
2.5.2.2. La grippe A H1N1.....	34
2.6. Les épidémies et l’Homme : une histoire entremêlée	35
3. Éléments sur les coronavirus	36

3.1.	Type de virus	36
3.2.	Cycle de vie du SARS-CoV-2	37
3.3.	Tableau clinique	40
3.4.	Mode de transmission	41
3.5.	Dépistage	42
3.6.	Évolution des connaissances scientifiques et de leurs utilisations	44
4.	Gestion de la crise COVID-19	45
4.1.	Gestion de la crise en France dans un contexte de crise européenne.....	45
4.1.1.	France et pandémie : état de préparation	45
4.1.2.	Les prémices d'une vague épidémique.....	48
4.1.2.1.	Premiers cas et premières mesures	49
4.1.2.2.	Dysfonctionnements et accélération de la propagation du virus	51
4.1.3.	La première vague : au cœur de la tempête épidémique	53
4.1.3.1.	Impact et gestion sanitaire.....	53
4.1.3.2.	Impact et gestion économique	65
4.1.3.3.	De l'importance des savoirs dans la gestion d'une crise.....	68
4.1.4.	Le contrôle de l'épidémie : enjeu à court et moyen terme	69
4.1.4.1.	Stratégie lors du déconfinement : « Tester, tracer, isoler ».....	69
4.1.4.2.	En support aux tests, le développement d'outils complémentaires.....	72
4.1.4.3.	Des indicateurs non contraignants.....	73
4.1.4.4.	Adaptation de la stratégie et restriction de mobilité.....	73
4.1.5.	L'arrivée des vaccins	74
4.2.	Autres stratégies en Europe.....	79
4.2.1.	Estonie : La force du numérique	79
4.2.2.	Suède : Une stratégie fondamentalement différente.....	80
4.2.3.	Grèce : une épidémie tardive, des mesures précoces	81
4.3.	Bilan de la gestion française et européenne de la crise.....	82
5.	Réactivité du secteur industriel et sursaut institutionnel.....	83
5.1.	Un secteur industriel essentiel, une poursuite d'activité nécessaire.....	83
5.1.1.	Contexte.....	83
5.1.2.	Situation pré-crise sanitaire COVID-19.....	84
5.1.3.	Volonté et contrainte du secteur industriel.....	87
5.1.3.1.	La production pharmaceutique, un secteur très réglementé	87
i.	Le module 1.....	88
ii.	Le module 2.....	89

iii.	Le module 3.....	90
iv.	Le module 4.....	91
v.	Le module 5.....	91
5.1.3.2.	La validation : une étape incontournable	92
i.	Qualification des équipements	92
ii.	Validation des procédés industriels	95
iii.	Validation des méthodes analytiques	99
iv.	Étape finale de la validation.....	101
8.1.4	Étude d’implantation dans le contexte COVID-19	101
8.1.4.1	Étude de capacité.....	101
8.1.4.2	Planification de l’implémentation.....	104
i.	Étude de sécurité	104
ii.	Du laboratoire au réacteur industriel	105
iii.	En parallèle, l’analytique veille	106
iv.	L’anticipation nécessaire des services supports	106
8.1.4.3	Implantation d’un nouveau procédé : un projet multidisciplinaire	107
8.2	Des avancées majeures, une vision européenne modifiée.....	108
8.2.1	Des accélérations à différents niveaux	108
8.2.1.1	Niveau institutionnel.....	108
8.2.1.2	Niveau réglementaire.....	109
8.2.1.3	Niveau de la recherche, développement et industrialisation	110
8.2.2	Mise sur le marché d’un vaccin en période de crise : histoire d’une synergie 113	
6.	Conclusion générale.....	114
7.	Bibliographie.....	116
Annexes	124
Annexe I	: Comparatif des différents tests de dépistage du COVID-19 (56)	124
Annexe II	: Planning de production (Source : Maxime Lille)	126
Annexe III	: Serment de Galien (124)	127

Liste des tableaux et figures

Tableaux

TABEAU I - EXTRAIT DE L'OUTIL CAPACITY TOOL PERMETTANT DE DETERMINER LE DEGRE D'UTILISATION D'UN EQUIPEMENT	103
---	-----

Figures

FIGURE 1 – DIFFUSION DE LA PESTE EN EUROPE	14
FIGURE 2 – CARTE PRESENTANT LE NOMBRE DE DECES DU AU CHOLERA PAR FOYER DURANT LA PERIODE ALLANT D'AOUT A SEPTEMBRE 1854. UNE BARRE REPRESENTE UN DECES, LE PUIT DE BROAD STREET EST INDIQUE PAR UN POINT ENTOURE D'UN ROND.	20
FIGURE 3 – EXEMPLE DE MESURES SANITAIRE : OBLIGATION DU PORT DU MASQUE DANS LE TRAMWAY DE SEATTLE	24
FIGURE 4 – EXEMPLE DE MESURE SANITAIRE : LE PORT DU MASQUE	25
FIGURE 5 - MODE DE REPLICATION DU VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE	28
FIGURE 6 - EMBALLAGE DE L'OBELISQUE DE LA PLACE DE LA CONCORDE EN 1993 POUR CRITIQUER L'ABSENCE DE POLITIQUE DE PREVENTION	30
FIGURE 7 - ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES CONCERNANT LA TRANSMISSION DU VIH SELON LA CLASSE D'ÂGE ET LE NIVEAU DE DIPLOME	31
FIGURE 8 – ÉVOLUTION DE L'UTILISATION DES PRESERVATIFS AU DERNIER RAPPORT SEXUEL EN FONCTION DE L'ÂGE.....	32
FIGURE 9 - ORIGINE DU NOM DE LA MALADIE ET DU VIRUS DONNEE PAR LES INSTITUTIONS EN CHARGES	37
FIGURE 10 - STRUCTURE DU SARS-CoV-2.....	38
FIGURE 11 – REPRESENTATION DU CYCLE DE VIE DU SARS-nCoV-2.....	39
FIGURE 12 - PERIODE DE CONTAGIOSITE APRES AVOIR ETE INFECTE PAR LE SARS-CoV-2.....	40
FIGURE 13 - PRINCIPE DE LA RT PCR.....	43
FIGURE 14 - ÉVOLUTION DU NOMBRE DE MASQUES CONSTITUANTS LE STOCK STRATEGIQUE FRANÇAIS.....	46
FIGURE 15 – DEBUT DE LA CRISE : EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE COVID-19 EN FRANCE	48
FIGURE 16 - PHASE DE LUTTE CONTRE LES EPIDEMIES SELON LE PLAN DE PANDEMIE GRIPPALE	50
FIGURE 17 – PREMIERE VAGUE : EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE COVID-19 EN FRANCE	53
FIGURE 18 - ÉVOLUTION DE LA TENSION DANS LES SERVICES DE REANIMATION	54
FIGURE 19 - COMPARAISON DES DATES DE REDUCTION DES DEPLACEMENTS EN FRANCE, DE QUELQUES PAYS EUROPEENS ET DE LA MOYENNE DE L'OCDE EN FONCTION D'UN SEUIL DE DECES DANS LA POPULATION	56
FIGURE 20 - ORGANISATION SIMPLIFIEE DU SYSTEME DE SOIN EN FRANCE	57
FIGURE 21 - ÉVOLUTION DU NOMBRE DE LITS DE REANIMATION (100% = 5130 LITS).....	60
FIGURE 22 - ÉVOLUTION DES CONSULTATIONS DE SPECIALISTE ET DE MEDECIN GENERALISTE	62
FIGURE 23 - ÉVOLUTION DE LA MOBILITE EN FONCTION DES MESURES DE RESTRICTIONS (L'INDICE « STRINGENCY » EST UN INDICATEUR DES RESTRICTIONS DE MOBILITES INDUITES PAR LES MESURES GOUVERNEMENTALE (VOIR NOTE 1)	66
FIGURE 24 – ÉVOLUTION DU PIB EN FONCTION DU NOMBRE DE MORTS DU COVID-19 (PAR MILLION)	67
FIGURE 25 - NOMBRE DE TESTS REALISES POUR 1000 HABITANTS SUR 7 JOURS GLISSANTS.....	70
FIGURE 26 - ÉVOLUTION DE L'ADHESION AUX GESTES-BARRIERES	71
FIGURE 27 - ÉVOLUTION DE L'INTENTION DES POPULATIONS A SE FAIRE VACCINER EN FONCTION DE LA VACCINATION.....	75
FIGURE 28 - ÉVOLUTION DE LA VACCINATION EN NOMBRE D'INJECTIONS POUR 100 HABITANTS ENTRE DECEMBRE 2020 ET JANVIER 2021.....	76
FIGURE 29 - ÉVOLUTION DES DOSES DE VACCINS DISPONIBLES EN FRANC	77
FIGURE 30 – SUPERPOSITION DE LA COURBE DES NOUVEAUX CAS DE COVID-19 (EN ORANGE ; ECHELLE DE GAUCHE ; MOYENNE SUR 7 JOURS GLISSANTS) ET CELLE DES PERSONNES EN REANIMATION (EN BLEU ; ECHELLE DE DROITE)	78
FIGURE 31 - SIGNALLEMENT DE RUPTURE DE STOCK DE MEDICAMENTS D'INTERET THERAPEUTIQUE MAJEUR.....	85
FIGURE 32 - ORIGINE DES CAUSES DE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS D'INTERET THERAPEUTIQUE MAJEUR	86
FIGURE 33 - LE DOSSIER COMMONT TECHNICAL DOCUMENT (CTD)	88
FIGURE 34 - REPRESENTATION DES ETAPES DE QUALIFICATION D'UN EQUIPEMENT	93
FIGURE 35 – CYCLE DE VIE DES METHODES ANALYTIQUES SELON LA COMMISSION SOCIETE FRANÇAISE DES SCIENCES ET TECHNIQUES PHARMACEUTIQUES (SFSTP)	99
FIGURE 36 - PROCESSUS D'IMPLANTATION D'UN NOUVEAU PROJET.....	102
FIGURE 37 - ÉTAT DES LIEUX DES ESSAIS DE REPOSITIONNEMENT POUR LE TRAITEMENT DU COVID-19 DE MEDICAMENT DEJA SUR LE MARCHE	108
FIGURE 38 - FLUX DE PRODUCTION D'UN VACCIN	112
FIGURE 39 - COMPARAISON DE LA DUREE DE DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN EN TEMPS NORMAL ET DURANT LA CRISE DU COVID-19	113

Liste des abréviations

AFLS : Agence Française de Lutte contre le Sida

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANRS : Agence Nationale de recherche sur le Sida

API : Active Pharmaceutical Ingredient ou Principe Actif

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CORRUSS : Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales

EMA : European Medicines Agency ou Agence Européenne du médicament

EPI : Équipement de protection individuelle

HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement

ICH : International Conference on Harmonization

IPC : In Process Control ou contrôle en cours de fabrication

MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. Introduction

Pandémie : « Propagation mondiale d'une nouvelle maladie » (1)

COVID-19: « Maladie infectieuse due à un coronavirus » (2)

Ces deux mots permettent de contextualiser l'un des événements les plus importants de ce début de millénaire. La COVID-19 est une maladie due au virus du SARS-COV-2 ayant pour origine présumée la ville de Wuhan dans la province de Hubei en Chine en décembre 2019 (3). Épidémique à l'origine, cette maladie s'est rapidement transformée en pandémie et a eu un impact considérable dans le monde.

L'ensemble de la population humaine, des états et des organisations sociétales s'est alors mis en mouvement pour lutter contre cette maladie. Cette lutte s'est tout d'abord concentrée sur la compréhension de cette maladie, son origine, son mécanisme d'action ainsi que ses conséquences sur la population humaine. En parallèle, la lutte s'est organisée pour tenter de réduire la propagation de la maladie et son impact dans un premier temps, puis pour trouver des solutions permettant de vivre avec ce virus dans un second temps.

Ce manuscrit cherche à agréger de manière non exhaustive les connaissances à notre disposition à ce jour.

Avant d'aborder le contexte de la pandémie de coronavirus SRAS-CoV-2 de 2019, il paraît important de parcourir notre histoire pour comprendre les relations de l'homme vis-à-vis de ce type d'événement décrit dès l'Antiquité. Sont ainsi considérées, au cours des siècles passés, la peste Antonine, la grande peste de 1345, puis des épidémies plus récentes telles que les épidémies à coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV) de ce début de siècle. Ces éléments permettent d'avoir une vue globale de la place de l'épidémie actuelle au regard de l'histoire de l'humanité en nous concentrant sur ces quelques épidémies clés.

Dans ce manuscrit de thèse, un état des connaissances sur le virus du SARS-COV-2 est aussi dressé à partir d'une revue de la littérature prenant en compte la classification du virus, et la symptomatologie de la maladie associée de la COVID-19.

Les décisions des états, les préconisations de sociétés savantes, les stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place par les différents pays et les avancées scientifiques ont été des paramètres déterminants dans la compréhension et dans la gestion de la crise. Une partie est

donc consacrée à l'étude des décisions prises en France et en Europe pour lutter contre cette épidémie, ainsi que les conséquences de ces décisions sur l'épidémie et sur les sociétés.

L'étude des faits liés à la pandémie de SARS-COV-2 n'est pas le seul objet de cette thèse. En effet, celle-ci veut aussi mettre en lumière un aspect méconnu du grand public, mais qui a eu une importance capitale dans cette pandémie : l'industrie du médicament. En effet, la compréhension des différents acteurs intervenants dans la vie du médicament est nécessaire pour se rendre compte du travail réalisé lors de cette pandémie. De la recherche à la production, c'est un ensemble de savoirs, de compétences et de procédures qui a été mis à profit au sein d'un contexte réglementaire rigoureux et qui a permis d'aboutir à la mise sur le marché de traitements ou de vaccins.

2. Les pandémies dans l'histoire

L'histoire de l'humanité est jalonnée de maladies pandémiques qui ont affectées les différentes civilisations et leur développement. Ces pandémies ont parfois été si violentes qu'elles ont conduit à des modifications profondes de la société, à des ralentissements du développement de l'humanité ou à sa proche extinction. Au cours des chapitres suivants, nous allons revenir sur certaines des pandémies les plus importantes de l'histoire, mais aussi sur les prémices de l'épidémiologie et des méthodes qui sont encore utilisées aujourd'hui dans la gestion de la pandémie au SARS-COV-2.

2.1. Les premières épidémies décrites dans l'Antiquité

2.1.1. La peste de Thucydide

La sédentarisation de l'humanité, ainsi que le regroupement au sein des cités, sont deux des éléments qui ont, semble-t-il, permis l'apparition des premières pandémies. Ainsi, dès 430 av. J.C, l'une des premières épidémies de l'Histoire est décrite et connue sous le nom de « Peste d'Athènes » (4). Bien que souvent dénommée « Peste de Thucydide », les travaux de recherche et les analyses de la symptomatologie décrite par ce même Thucydide n'ont pas à ce jour permis de déterminer de manière exacte la maladie à l'origine de la mort d'environ 75

000 à 100 000 personnes. Les recherches évoquent tour à tour une fièvre de type typhoïde, hypothèse la plus vraisemblable, la variole (5) ou encore une épidémie de grippe (6).

Bien que les recherches pour déterminer la souche à l'origine de cette épidémie continuent, ses conséquences, quant à elles, sont connues. En effet, la peste d'Athènes a entraîné la disparition d'environ 25% de la population de la cité. Cette population comprenait des militaires, tels que des hommes de cavalerie et des hoplites. Les pertes sont estimées à respectivement 300 et 4400 personnes (7). Cette forte déplétion au sein de l'armée est un des symptômes du déclin de la cité athénienne.

De plus, une autre conséquence de cette épidémie est la défiance de la population envers ses leaders politiques. Cette période a ainsi été fatale à Périclès à tous les points de vue. En effet, sa place de stratège de la cité perdu, il fût ensuite emporté par la maladie l'ayant déchu en 429 av. J.C.(7). Enfin, comme décrit par Thucydide dans son « Histoire de la guerre du Péloponnèse », cette période épidémique a aussi entraîné une défiance de la population envers les différentes institutions politique ou judiciaire. Enfin, elle a entraîné un abandon des conventions sociales et morales en vigueur au sein de la cité avec l'arrêt des rites funéraires (8).

2.1.2. La peste antonine

D'autres épidémies ont été décrites durant l'Antiquité. La peste antonine ou galénique débute en 165 ap. J-C et se termine en 180 ap. J-C (9). Cette épidémie est d'origine asiatique et s'est notamment diffusée au sein de l'empire romain par l'armée qui se contamine lors du siège de la ville de Séleucie, située dans l'actuel Irak.

Cette peste a fait des milliers de morts durant la période où elle sévit et a entraîné de grands bouleversements dans l'Empire Romain. En effet, cette épidémie touche différentes parties du monde antique et a des répercussions à différents niveaux de la société. A cette époque, les théories en matière de Médecine se basent en partie sur les écrits d'Hippocrate et sur la théorie des humeurs pour expliquer les maladies. Galien, contemporain de l'époque de la peste antonine se base donc sur cette théorie pour aborder la maladie. La théorie des humeurs décrit quatre fluides présents dans le corps humain : le sang, la bile noire, la bile jaune et le phlegme. La maladie apparaît alors lorsqu'un déséquilibre entre ces humeurs

survient (10). De plus, Galien s'appuie sur les écrits de Thucydide pour établir des parallèles entre la peste décrite par ce dernier et la peste antonine (11).

Cet événement majeur de l'Antiquité ainsi que les écrits de Galien montrent une mécompréhension des épidémies due à l'absence de connaissances concernant les agents infectieux. Aujourd'hui, avec l'état actuel des connaissances, des médecins ont travaillé sur les écrits de Galien et la description des symptômes qu'il en fait pour tenter d'établir un diagnostic (9). Ces symptômes incluent de la fièvre, des exanthèmes (éruption rouge et diffuse localisée sur la peau), des désordres gastriques, dont des diarrhées, ainsi que des vomissements, de la toux avec sécrétion et enfin des ulcérations et inflammations. Ce syndrome, et notamment les symptômes d'exanthème tels que décrits, indique que la maladie à l'origine de la peste antonine serait la variole.

Au travers de ces deux exemples, il est intéressant de voir comment les épidémies dans l'Antiquité ont été des catalyseurs de bouleversement des sociétés. En effet, celles-ci ont eu des conséquences sur de nombreuses constituantes du Monde Antique. L'armée est ainsi décimée dans le cas de la peste d'Athènes, induisant un affaiblissement de la puissance de la cité. Le monde politique est lui aussi touché comme le démontre l'exemple de Périclès. La société se délite et les conventions sociales, telles que les rites funéraires ne sont plus réalisés. Enfin, cette épidémie a eu des conséquences démographiques importantes.

La Médecine n'ayant pas encore découvert les agents pathogènes, ces épidémies sont considérées comme des fléaux divins. Dans une population en quête de sens, les sacrilèges sont à l'origine de ces maladies et les religions mineures, notamment le christianisme, sont considérées comme des raisons à l'origine de ces épisodes infectieux.

2.2. Le Moyen-âge et la Grande peste

2.2.1. Origine et propagation de l'épidémie

Survenue dans le courant du XIV^{ème} siècle, l'épidémie de peste noire, liée à *Yersinia pestis*, est la plus connue de nos jours. L'année 1347 marque l'arrivée de la peste noire en France sous le règne de Philippe VI. L'origine de l'épidémie se situerait en Asie centrale. Par le jeu du commerce et du transport maritime, l'épidémie se diffuse en Europe orientale et plus particulièrement dans la ville de Caffa dans l'actuelle Crimée (12).

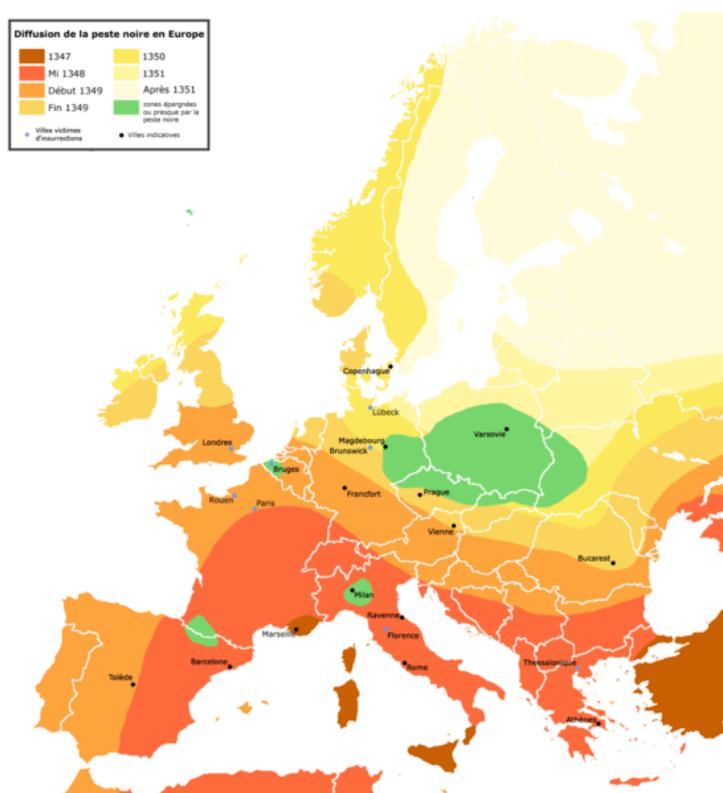


Figure 1 – Diffusion de la peste en Europe

La ville, assiégée, résiste à l'armée de Djaniberg, chef de guerre mongole. Ce dernier et son armée parviennent à tenir le siège notamment grâce au ravitaillement facilité par un accès à la mer (13). C'est aussi cet accès à la mer qui conduit à l'émergence d'une épidémie de peste au sein de l'armée mongole. Ne parvenant à envahir la cité génoise, Djaniberg décide d'envoyer, par le biais de ses catapultes, les cadavres des soldats pestiférés. Cette manœuvre permet au chef de guerre de se débarrasser des corps, mais aussi d'affaiblir la cité adverse en répandant la maladie. Cependant, cette stratégie ne suffit pas et l'armée assiégeante est obligée de se retirer.

Les occupants de la cité génoise peuvent alors reprendre la route maritime, transportant avec eux les germes du fléau Figure 1 (14). L'épidémie se propage en France à partir de Marseille, mais aussi de la Corse, avant de s'étendre au reste du pays. En 1348, la quasi-totalité des pays présentant une façade sur la méditerranée est touchée, avant une diffusion à l'ensemble des pays européens jusqu'en 1350.

Cette propagation de la souche *Yersinia pestis* intervient dans une Europe affaiblie en ce début de siècle. Des épisodes de faibles récoltes ont notamment entraînés des périodes de famines. L'une des plus importantes a lieu en 1314-1316. A titre d'exemple, au cours de celle-ci un habitant sur dix décéda dans la ville d'Ypres à cause de la faim (15).

Ces deux éléments conduisent à une propagation de l'épidémie et à une surmortalité majeure de la population européenne avec un nombre de victimes estimé à 34 millions (16).

2.2.2. La médecine au temps de la peste de 1347

Face à cette épidémie dévastatrice, la médecine contemporaine de cette période est dans un entre-deux médico-religieux. En effet, l'effondrement de l'empire romain entraîne avec lui la diffusion par les peuples barbares de pratiques médicales non pas fondées sur la raison, mais sur le shamanisme et la religion. La médecine gréco-romaine se dilue alors notamment du fait de la faible quantité d'écrits disponibles ainsi que par la méconnaissance, par ces peuples, des langues latines et grecques.

Cette pensée ressurgira par la suite, de manière limitée et contrôlée par l'Église. Ainsi, la pensée Hippocratique et Galénique est détenue par l'Église par le biais de livres, et transmise de génération en génération par les moines copistes (17). Du fait de ce savoir limité et contrôlé par la chrétienté, l'origine du mal est associée au péché et à la punition divine. Les médecins se basent néanmoins sur la médecine Hippocratique et considèrent un déséquilibre entre les quatre humeurs comme source de la maladie. Le diagnostic est alors fondé sur la base de l'étude de ces humeurs, notamment par l'analyse des urines, du sang par le biais de saignée, du pouls ou des selles.

Les études post-mortem, ainsi que toutes explorations plus en avant du corps humain, telles que les opérations, les dissections ou les autopsies, sont alors proscrites par les règles de

l'Église (4). Cependant, certaines universités dépassent ce contexte religieux et dissocient peu à peu la médecine de la croyance. Ainsi, les écoles, comme celles de Salerne ou de Montpellier, font progresser l'art de la médecine en autorisant au début du XIV^{ème} siècle les dissections, mais aussi en se réappropriant les écrits de la Grèce Antique transmis par les civilisations juives et arabes.

Malgré ces éléments pouvant freiner la progression de la médecine, le diagnostic et l'étude de la symptomatologie de la maladie de la peste ont été décrits par de nombreux médecins de l'époque. Guy de Chauliac, étudiant puis enseignant à la faculté de Montpellier, a ainsi décrit le bubon comme principal marqueur de la maladie. Celui-ci est alors localisé au niveau de l'aîne ou des aisselles. Ce même Guy de Chauliac décrit une autre forme de la maladie, à savoir la forme pulmonaire (17).

Pour essayer de contrecarrer la propagation de la maladie, de nombreux traitements, aussi bien curatifs que préventifs, ont été décrits. Les traitements préventifs se rapprochent de ce qui est connu aujourd'hui dans l'épidémie de SARS-COV2. Ainsi, des mesures de quarantaine sont mises en place pour éviter la propagation de la maladie. A l'inverse, les universités conseillent aux personnes de fuir les lieux où la maladie a été détectée. Avant l'ère des médicaments, le traitement des maladies passe par les plantes. Les apothicaires développent alors différentes recettes. Celles-ci sont le plus souvent composées de plantes aromatiques associées à du vinaigre, de l'alcool ou encore des éléments acides tels que le citron (4). De même, l'air joue un rôle important pour les médecins à cette époque. Il est alors nécessaire d'en maîtriser la composition. A cette fin, il est conseillé de réaliser des fumigations au sein des pièces de vie. Les plantes à brûler sont encore une fois des plantes aromatiques telles que du genévrier, du romarin ... (4). Enfin, des règles hygiéno-diététiques sont aussi décrites. Il faut alors se nourrir de façon à pouvoir digérer facilement, ajouter des éléments aromatiques au plat et il est recommandé de boire un peu de vin. Enfin, l'eau doit être claire et bouillie pour être consommée. L'activité physique est aussi recommandée, celle-ci exerce une influence positive sur les humeurs, leur permettant de se rééquilibrer (17).

Les traitements curatifs quant à eux se basent comme décrit précédemment sur la théorie des humeurs décrites par Hippocrate. La saignée est alors un des traitements de choix au côté d'un traitement « médicamenteux » dénommée la thériaque. Cette dernière est une composition créée par l'apothicaire et composé de nombreux éléments (jusqu'à 80) dont de

l'opium. Cette substance, possédant des propriétés analgésiques, anti-diarrhéiques ou relaxantes entre autres, a donc pu avoir un effet sur la symptomatologie de la peste en agissant par exemple sur la toux ou les douleurs et explique ainsi la diffusion majeure de ce traitement au sein de la population (17). Enfin, la curation des bubons était une pratique importante dans le traitement de la maladie. En effet, les observations la maladie ont conduit à la conclusion que les patients avec le plus grand taux de survie étaient ceux dont les bubons étaient arrivés à maturation, puis qui suppuraient. La pratique curative consistait donc à laisser murir les bubons, puis à les inciser pour permettre ce cycle naturel et ainsi augmenter le taux de survie du patient (17).

2.2.3. Santé publique, économie et premiers passe-sanitaire

Il est toujours intéressant de regarder l'Histoire pour voir que les situations qui se présentent aujourd'hui peuvent facilement être reliées à des événements du passé. Ainsi, il est possible de constater que la peste a eu des répercussions importantes sur l'ensemble de la société du XIV^{ème} siècle.

Le commerce a été notamment impacté par cette crise épidémique. Comme décrit précédemment, l'une des mesures prises par les autorités politiques et sur conseil des autorités sanitaires de l'époque, est la quarantaine. Celle-ci a été mise en place pour la première fois à Venise en 1383 et était à l'origine définie comme un isolement des bateaux pouvant véhiculer la peste durant 30 jours. Par la suite, cette durée sera allongée à 40 jours. Néanmoins, ces quarantaines ont eu des conséquences économiques importantes et n'étaient pas forcément bien tolérées par les populations des villes commerciales. En conséquence, des exemples de non-respect de cette quarantaine ont été décrits. Ces infractions aux mesures sanitaires ont pu avoir des conséquences majeures. Marseille a ainsi connu son épidémie de peste la plus importante en 1720 à la suite d'un non-respect des règles de quarantaine. Provenant de Tripoli, zone en proie à une épidémie de peste à cette époque, un bateau contenant une cargaison de forte valeur marchande a ainsi été autorisé à débarquer sa marchandise. Cet acte a entraîné la propagation de la peste à Marseille et dans sa région entraînant le décès d'environ 90 000 personnes jusqu'en 1722.

L'épidémie de peste a aussi conduit au développement des premières mesures de santé publiques. Sorte de passe sanitaire du Moyen-Âge, les bateaux devaient présenter dans tous les ports une patente signée du consul. Celle-ci pouvait alors être « brute », si une épidémie était en cours dans le port de départ du bateau, ou « nette » si aucune épidémie n'était recensée. En cas de patentes « brutes », le bateau pouvait se voir refuser son amarrage ou être soumis à une quarantaine. De la même façon, les voyageurs terrestres devaient eux aussi présenter des billets de santé indiquant si leur ville d'origine était sujette à une épidémie de peste ou non (17).

L'épidémie de peste noire est intéressante à étudier au regard de la pandémie actuelle pour différentes raisons. Tout d'abord, celle-ci est plus proche de notre époque en comparaison des épidémies antiques. Plus récentes, les écrits sont aussi plus nombreux. Elle présente aussi la caractéristique d'avoir vu les prémices de l'émancipation de la médecine vis-à-vis de la religion. Enfin, l'étude de cette épidémie permet de constater que les étapes d'une épidémie sont assez similaires quelle qu'elle soit. A l'origine de l'épidémie, la peur et l'incompréhension sont de mise et peuvent entraîner des déséquilibres de la société. La médecine et la raison viennent alors tenter d'expliquer et trouver des solutions à la problématique, tandis que les politiques jouent de leurs autorités au travers de l'administration pour tenter de maîtriser l'épidémie. Enfin, l'économie et le commerce restent des variables majeures de ces périodes. Le jeu politique consiste en une maîtrise assez importante de l'épidémie pour que l'économie ne pâtisse pas de la situation sanitaire (17).

2.3. John Snow et la naissance de l'épidémiologie moderne (18)

Finalement, il faut attendre le XIX^{ème} siècle et un certain John Snow pour voir l'évolution de la médecine et la naissance de l'épidémiologie moderne.

John Snow est un médecin, anesthésiste et épidémiologiste du XIX^{ème} siècle. Issu d'une famille de neuf enfants, le jeune Snow débute sa formation de médecine en devenant apprenti d'un chirurgien de Newcastle lorsqu'il a 14 ans. Ses études le conduisent par la suite, à l'âge de 19 ans, à Killingworth. Dans ce village, une épidémie de choléra sévit. Le jeune médecin est chargé de s'occuper des malades ainsi que de leur famille. C'est au cours de cette expérience que John Snow découvre pour la première fois le choléra, cette maladie qui va l'accompagner

tout au long de sa vie de scientifique (18). Le choléra est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant une maladie entraînant une infection diarrhéique aiguë provoquée par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par le bacille *Vibrio cholerae*. Ces diarrhées aiguës provoquent des déshydratations majeures et rapides pouvant entraîner le décès du patient en cas d'absence de réhydratation importante. Elle touche encore aujourd'hui 1,3 à 4 millions de personnes et entraîne la mort de 21 000 à 143 000 patients chaque année (19).

L'épidémie de choléra s'est développée en Angleterre au cours du XIX^{ème} siècle à plusieurs reprises. Durant l'épidémie de 1848-1849, John Snow publie son premier papier basé sur ses observations et avance la théorie selon laquelle le choléra se propage au travers de l'eau contaminée. Deux éléments viennent cependant s'opposer à la théorie de John Snow. Le premier se rapporte à la théorie des miasmes héritée de l'antiquité et d'Hippocrate. Selon cette théorie, la maladie se propage par le biais de l'air vicié. Le second élément est une absence de données de la part du médecin anglais. En effet, il ne lui est pas possible, au moment de la publication de son papier, d'avoir accès aux sources d'eau utilisées par les personnes malades (20).

Cependant, le médecin va renforcer sa théorie lors de l'épidémie de choléra survenue en 1853-1854. Au cours de celle-ci, John Snow va s'intéresser à un quartier particulier de Londres, le quartier de Soho et plus particulièrement la pompe à eau de Broad street. En effet, pour illustrer ses recherches, le médecin anglais va regrouper celles-ci sur des cartes. Il note sur celle-ci les maisons dans lesquelles des cas de choléra ont été recensés. Il obtient alors une cartographie des lieux où le choléra a sévi, ainsi que des lieux de contaminations potentiels. Cependant, son travail d'investigation ne s'arrête pas à cela. En effet, le travail d'enquête sur le terrain permet d'approfondir le travail sur carte et d'expliquer certaines anomalies.

Les cartes ne contiennent que les informations mentionnées. Comment expliquer par exemple qu'une maison mitoyenne à une maison ayant présenté des cas de choléra n'ait pas été touchée ? Comment expliquer aussi que les personnes travaillant à la brasserie de Broad street ou encore les personnes démunies se rendant dans un centre d'accueil sur Poland street n'aient pas été contaminées par le choléra ?

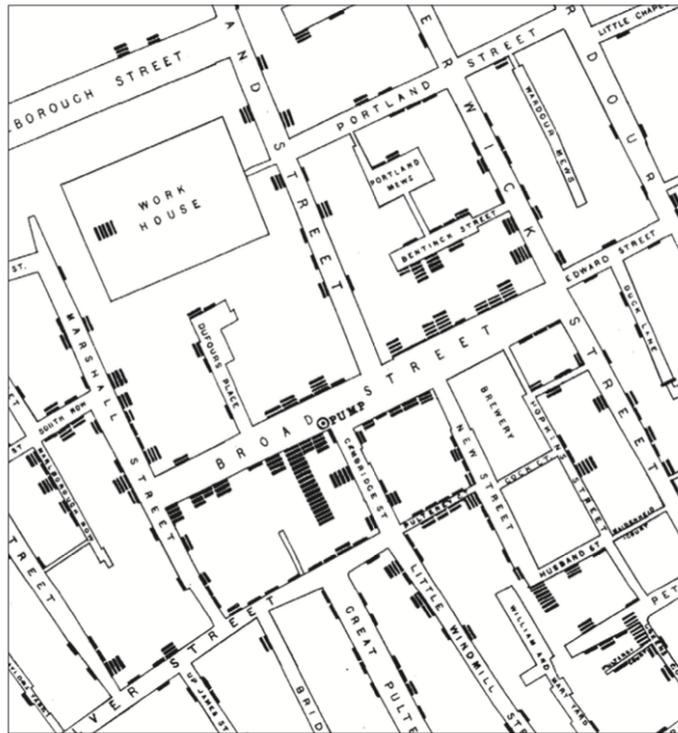


Figure 2 – Carte présentant le nombre de décès dû au choléra par foyer durant la période allant d’août à septembre 1854. Une barre représente un décès, le puits de Broad street est indiqué par un point entouré d’un rond.

L’enquête de terrain permet de répondre à ces questions. Ces deux entités présentent des sources d’eau indépendantes de la pompe de Broad street évitant ainsi les contagions. Cette information ne peut être visible avec un travail de cartographie seul.

L’enquête de John Snow le conduit à découvrir deux autres éléments majeurs. Tout d’abord, la contagion issue de la pompe de Broad street est consécutive à la contamination du puits par les excréments d’un bébé décédé du choléra (Figure 2 (21)). En effet, sa mère lavait les couches du bébé et jetait cette eau dans la fosse d’aisance à proximité du puits d’eau de consommation. Cette fosse, percée, communiquait avec le puit. Les personnes prenant de l’eau à cette pompe ont donc été contaminées par ce biais (22).

Le deuxième élément majeur concerne la distribution de l’eau. A cette époque, deux grandes compagnies distribuent l’eau dans certains quartiers de Londres. La compagnie Lambeth et la compagnie Southwark et Vauxhall puisent leurs eaux de la Tamise durant les épidémies de choléra et notamment durant celle de 1848-1849. Cette eau est pompée à proximité d’une décharge d’eaux usées. Par la suite, la compagnie Lambeth déplace l’emplacement de sa captation d’eau loin du lieu de déversement des eaux usées. John Snow analyse alors les

données de propagation du choléra en fonction de la distribution de l'eau par ces deux compagnies lors de l'épidémie de choléra de 1854-1855. Les chiffres sont sans appel. Alors que les décès sont similaires quelle que soit la compagnie ayant distribuée l'eau lors de la pandémie de 1848, ces données sont totalement différentes pour la pandémie de 1854. Les personnes consommant de l'eau distribuée par la compagnie Southwark & Vauxhall ont alors 8 à 9 fois plus de risque de décéder (18).

Ces découvertes sont cependant décriées par les scientifiques contemporains de la période de John Snow. Il faut attendre son décès en 1858 et la redécouverte de ses travaux par la suite pour qu'ils soient réhabilités. John Snow est aujourd'hui considéré comme l'un des pères fondateurs de l'épidémiologie moderne. Ses travaux d'investigations trouvent un écho encore aujourd'hui dans le contrôle d'une épidémie. Le traçage des décès a évolué en fonction des épidémies et avec les nouvelles technologies. La pandémie actuelle utilise encore cette méthode pour repérer les cas de contamination au SARS-COV2 pour les isoler et éviter ainsi la propagation de la maladie. Des méthodes similaires ont aussi été utilisées par les investigateurs de l'OMS pour découvrir l'origine de la maladie COVID-19, ainsi que le début de sa propagation.

2.4. La grippe espagnole de 1919

2.4.1. Origine géographique et propagation de l'épidémie

Les épidémies décrites précédemment nous paraissent lointaines. Néanmoins, l'Histoire se rappelle encore à nous lorsque nous prenons le temps de l'étudier. Ainsi, des épidémies majeures sont apparues au cours du XXème siècle.

La pandémie de grippe dite espagnole est l'une des premières du siècle dernier. Au sortir de la première guerre mondiale, le monde est encore sous le choc de ce conflit ayant engendré un nombre de mort considérable, estimé à 1% des populations des nations belligérantes pour les seuls combattants. A ce chiffre vient s'ajouter les blessés de guerre dont certains meurent après la guerre, ainsi que les mutilés à vie. C'est dans ce contexte, dans des pays exsangues après des années de guerre et en reconstruction, que débute l'épidémie de grippe dite espagnole (23).

Le qualificatif « espagnole » accolée à cette grippe n'est cependant pas approprié. L'origine du terme grippe « espagnole » provient du fait que, lors de sa propagation en Espagne, les autorités n'ont pas cherché à cacher cette épidémie naissante contrairement aux autres gouvernements européens. N'ayant que cette information, le nom de grippe espagnole est alors devenu le terme consacré.

Cependant, les épidémiologistes s'accordent à dire que l'origine réelle de cette épidémie se situerait de l'autre côté de l'Atlantique, aux États-Unis. Plus précisément, dans le camp Fort Riley au Kansas où de nombreux soldats furent touchés de manière foudroyante au matin du 11 mars 1918. Après les premiers cas, l'épidémie se propage fortement et un quart des soldats est bientôt touché par cette maladie qui n'est alors pas définie. Par la suite, l'épidémie se propagea et suivit les soldats essaimant à Boston, puis à New-York, avant de traverser l'Atlantique avec l'armée américaine se rendant sur le front européen. Les forces militaires américaines accostent en France dans les ports de Nantes, Bordeaux, Brest ou encore Saint-Nazaire à la fin du mois de juin 1918. Début juillet, des cas de grippe mortels se déclenchent du côté de Nantes (24). A la fin du conflit, les mouvements de troupes retournant dans leurs pays respectifs ont accéléré cette propagation. Angleterre, Espagne, États-Unis et bien d'autres encore ont donc rapatrié le virus de cette grippe en même temps que leurs soldats.

Une autre origine possible de cette contamination pourrait être le continent asiatique. Les troupes coloniales venant d'Indochine ou les ouvriers chinois venu travailler dans les usines auraient alors pu apporter avec elles cette souche grippale, engendrant ainsi la propagation de cette épidémie (24).

2.4.2. Conséquences sanitaires

La grippe espagnole se propage aussi en France. L'étude de la littérature, une fois encore, permet de se rendre compte des parallèles entre les crises historiques et la pandémie de COVID-19. En effet, à Paris, il est décidé que l'ensemble des personnes contaminées par cette grippe doivent être hospitalisées. Les hôpitaux de Paris sont alors rapidement submergés. Il faut alors augmenter les capacités des hôpitaux de plus de 40% en créant de nouveaux lits.

Le jeune interne Barbier M. est alors en poste durant cette crise épidémique. Ce qu'il rapporte dans sa thèse écrite par la suite fait alors étrangement échos aux témoignages que l'on peut

entendre aujourd'hui. Il écrit alors « *Malgré cela des malades cyanosés, dyspnéiques, angoissés, parfois mourants, ne pouvaient être refusés. Il fallait les coucher sur des matelas, par terre dans les couloirs ou à l'entrée des salles en attendant un lit. Certains moururent avant. Nous nous sentions impuissants* » (25).

Une question se pose alors : quelle est l'origine de cette maladie ? Les chercheurs étudient cette grippe et tente d'isoler le virus responsable de la pathologie. Bien que diverses théories aient été avancées, l'origine exacte de la maladie n'est pas découverte. Les technologies de l'époque ne permettent pas de déterminer quel est l'agent pathogène responsable de cette maladie. L'Académie de Médecine doit cependant rendre un avis sur cette maladie et indique que « *la maladie est hautement contagieuse, et que sa transmission est certainement interhumaine* » (23).

Bien que l'origine ne soit alors pas connue, l'hypothèse d'une transmission interhumaine, ainsi que l'hypothèse d'une souche microbiologique comme support de la contamination, ont conduit à des mesures de prévention de l'épidémie qui, là encore, ne sont pas si éloignées des mesures prises dans le cadre de la pandémie actuelle.

2.4.3. Moyens de contrôle de l'épidémie

Ainsi, le contrôle de la transmission est le point pivot pour contrôler l'épidémie. En octobre 1918, le ministre de l'Intérieur de l'époque prend la décision de fermer les lieux publics. Bien que peu suivie, cette mesure conduit à des décisions locales avec notamment la vaporisation de substances antiseptiques dans les lieux où l'épidémie sévit (23).

D'autres mesures comme la fermeture des lycées ou le report de la date de rentrée des classes furent prises dans certaines villes de France. Comme dans le cadre de la pandémie au SARS-COV2, le monde de la culture a aussi pu être impacté dans certains endroits. Les salles de cinéma ou les théâtres durent fermer à Lyon ou Bordeaux par exemple et il était conseillé de réserver un temps pour aérer les espaces accueillant le public (24).

Comme le montre la Figure 3 (23), d'autres mesures collectives incluaient déjà le port du masque pour accéder aux moyens de transport ou aux lieux publics.



Figure 3 – Exemple de mesures sanitaire : obligation du port du masque dans le tramway de Seattle

En parallèle de ces mesures sanitaires (Figure 4 (23)), des essais ont été conduits pour trouver des traitements préventifs ou curatifs. A ce titre, des vaccins ont été élaborés. Ceux-ci étaient composés de bacille de Pfeiffer, streptocoque ou encore de staphylocoque doré. Des préparations à base de sang de patients guéris furent aussi testées. Bien qu'ayant présenté une certaine efficacité, notamment dans l'armée anglaise, ce type de prise en charge n'a pas été réellement généralisée.

Du côté des traitements, différents types de médicament furent utilisés. Quinine, strychnine, adrénaline, solutions colloïdales d'argent ou d'or ou encore l'aspirine sont autant de médicaments qui ont été décrits et utilisés pour le traitement des symptômes de la grippe. Néanmoins, la souche à l'origine de la maladie n'étant pas connue, des doutes pèsent sur l'efficacité de ces traitements. La forte propagation de cette maladie liée à une absence de traitement et des mesures de protection non adapté ont entraîné le décès d'environ entre vingt et quarante millions de personnes à travers le monde (26).



*Figure 4 – Exemple de mesure sanitaire : le port du masque
Sur la pancarte de la personne à droite, il est écrit « Porte un masque ou va en prison »*

2.4.4. Bilan de la première pandémie moderne

Plus proche de nous, tant en termes de temps qu'en terme de culture et d'organisation du monde, la grippe espagnole est un exemple intéressant de la gestion d'une épidémie à l'ère moderne. Aux prémices de la mondialisation et dans un contexte de guerre mondiale, le début du XX^{ème} voit des mouvements de population importants et intercontinentaux. Ces mouvements permettent à la maladie de se propager sur une grande partie du globe. Les mesures politiques alors mises en place s'appuient sur des conclusions scientifiques et sur la base d'une propagation interhumaine par le biais de l'air contaminé. Désinfection, mesures préventives collectives, prise en charge de l'ensemble des malades sont des mesures fortes qui ont pu être appliquées au cours de la pandémie de la grippe espagnole et qui ont été retrouvées durant la pandémie de COVID-19.

2.5. Les épidémies récentes

A la suite de la pandémie de la grippe espagnole, d'autres épidémies se propagèrent sur le globe au cours du XX^{ème} siècle. Les avancées technologiques permettant une circulation plus simple et plus rapide des personnes sont à l'origine de la propagation rapide de ces maladies.

Ainsi, des épidémies proches de celle de la grippe espagnole ont été décrites. La grippe asiatique (entre 1956 et 1958), la grippe de Hong-Kong (fin des années 1960) ou encore la grippe russe (fin des années 1980) sont des exemples de ces nouvelles maladies. Ces gripes s'accompagnent de progrès scientifiques. En effet, c'est au cours de l'épidémie de Hong-Kong que les premiers vaccins ciblant les maladies grippales voient le jour (6).

Bien qu'ayant pu avoir des conséquences importantes, tant en terme de propagation que de mortalité, ces gripes sont aujourd'hui moins connues que la pandémie qui marqua l'ère moderne : le Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA).

2.5.1. La pandémie de SIDA

2.5.1.1. Origine de la maladie

Le SIDA, pour Syndrome d'Immunodéficience Acquis, est la maladie provoquée par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Infection sexuellement transmissible, le SIDA peut aussi être contracté en cas de contact avec le sang de personnes contaminées. Dans ce dernier cas, les modes de transmission les plus importants sont lors de l'utilisation de matériel contaminé (notamment chez les personnes toxicomanes utilisant des seringues usagées). Le dernier mode de contamination est une transmission de la mère porteuse du virus à son enfant. Cette contamination peut alors avoir lieu durant la grossesse, lors de la délivrance ou lors de l'allaitement.

Les premières alertes concernant ce virus remonte au début des années 1980, à Los Angeles aux États-Unis, après le décès de cinq personnes atteintes de la même maladie rare : la pneumocystose provoquée par le champignon *Pneumocystis carinii*. Le centre de contrôle des maladies américain (ou Center for Disease Control) fait alors le parallèle avec la ville de New York où la vente de pentamidine, une molécule utilisée dans le traitement d'infection à *Pneumocystis carinii*, voit sa prescription augmenter en quelques-mois (27). En parallèle de

ces infections rares, les médecins constatent une immunodéficience chez ces patients présentant un nombre de globules blancs très bas. Enfin, des médecins New-Yorkais constatent et signalent l'augmentation importante des cas d'un cancer rare : le sarcome de Kaposi.

Ces éléments sont à l'origine de la découverte de l'épidémie de SIDA. La découverte de l'agent pathogène se fait en mai 1983 par une équipe de l'institut Pasteur.

Depuis ce jour, le SIDA n'a fait que prendre de l'ampleur dans le monde. En 2020, cette pandémie touche près de 40 millions de personnes dans le monde et le nombre de décès s'élève à environ 35 millions depuis le début de celle-ci. De plus, bien que nous connaissions cette maladie, ses modes de transmission et sa dangerosité, celle-ci continue de se propager. Toujours en 2020, 1,5 millions de personnes ont été infectées et 700 000 personnes sont décédées des suites de cette maladie (28).

2.5.1.2. Mécanisme d'action

La description du SIDA, de sa symptomatologie, ainsi que de son mode d'action beaucoup évolué depuis sa découverte. Aujourd'hui, la majeure partie de son mode de fonctionnement est connu. Une fois à l'intérieur de l'organisme, le VIH s'accroche aux cellules de la lignée immunitaire à savoir les lymphocytes CD4+. Une fois attaché, le virus va fusionner avec la membrane plasmique de la cellule et libérer dans le cytoplasme son matériel génétique sous forme d'ARN, ainsi que les protéines nécessaires pour effectuer la transcription inverse. Une fois l'ARN transformé en ADN, celui-ci passe dans le noyau de la cellule et s'intègre dans l'ADN de la cellule. Par la suite, les différentes étapes classiques conduisant à la production de protéine sont respectées. L'ADN est transcrit en ARN grâce à la machinerie cellulaire, puis traduit en protéine virale. L'ARN et les protéines virales s'assemblent alors au niveau de la membrane cytoplasmique avant de bourgeonner pour donner de nouveaux virions dans l'espace intercellulaire (Figure 5 (29)).

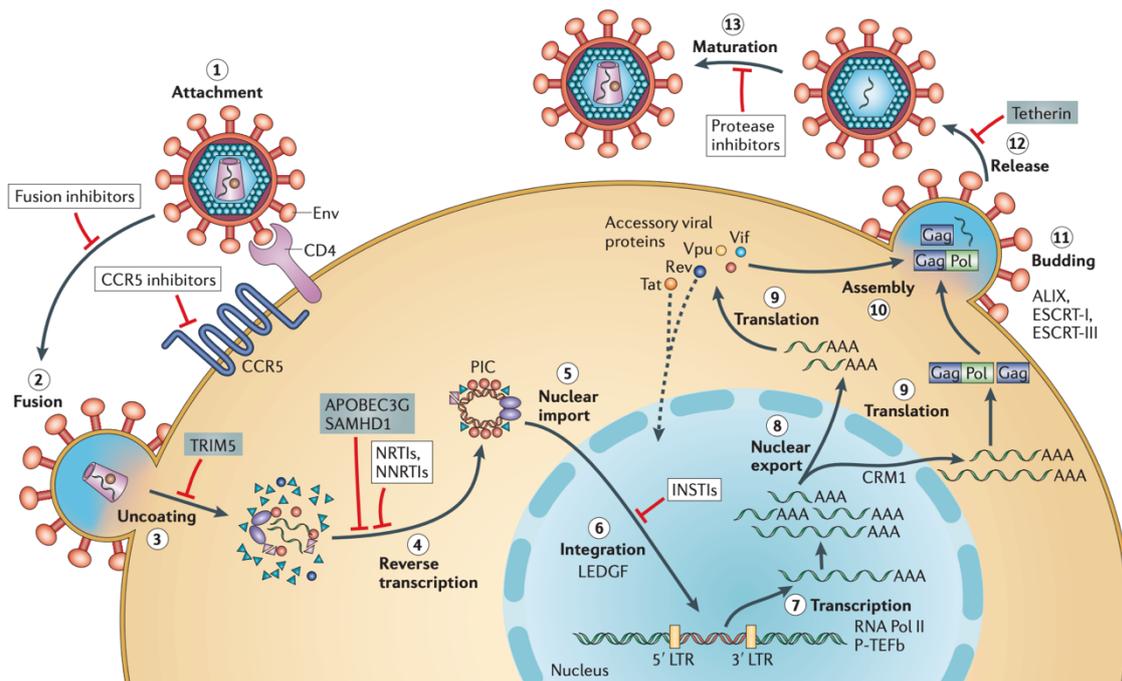


Figure 5 - Mode de répliation du Virus de l'Immunodéficience Humaine

La compréhension du mode de répliation du VIH a permis de mettre au point des traitements antirétroviraux efficaces. Le premier utilisé depuis 1986 est l'azidothymidine. Ces traitements, empêchant la transcription inverse, permettent ainsi aux patients de vivre avec la maladie. La trithérapie, combinaison de trois médicaments antirétroviraux, devient par la suite le traitement de choix dans cette maladie dès le milieu des années 1990. Celle-ci permet de réduire la charge virale jusqu'à ce que celle-ci soit indétectable ou très faible. Malgré cette connaissance du virus du SIDA et de nombreux essais cliniques, aucun vaccin n'est encore disponible (30).

2.5.1.3. Le SIDA en France

Cette partie purement médicale et scientifique a été décrite de bien des façons dans la littérature. Dans le cadre de cette thèse, il est intéressant de mettre la lumière sur deux éléments de cette pandémie : la réaction de la société à la maladie, ainsi que l'influence du SIDA sur les mesures de préventions.

Comme décrit précédemment, la maladie a tout d'abord été identifiée chez des personnes homosexuelles. Le dépistage de la maladie, piloté par les institutions médicales américaines, s'est alors concentré sur la catégorie de population des hommes homosexuels. De ce fait, le nombre de cas découvert chez les personnes homosexuelles a « artificiellement » augmenté. Ce biais s'est ajouté aux publications des médias. En effet, ceux-ci se sont emparés des nouvelles provenant du monde scientifique et ont commencé à décrire une maladie touchant les personnes présentant cette orientation sexuelle (27).

Le SIDA est alors rapidement devenu la « maladie des homosexuels » et une punition divine pour certains, bien que des articles scientifiques décrivent des cas chez les personnes hétérosexuelles dès le début de la pandémie. Après ce que nous venons de décrire, il semble intéressant de replacer le contexte des années ayant vu l'apparition du SIDA. En effet, en 1982, lors de l'apparition des premiers cas de SIDA, l'homosexualité est en passe d'être dépenalisée en France. L'épidémie de SIDA, décrit comme le « cancer gay » à cette époque, va donc se propager dans une communauté qui ne vient d'être reconnue que très récemment.

Les associations de malades ont alors eu une place prépondérante dans la prévention de la maladie. En effet, très rapidement, la communauté homosexuelle a été proactive vis-à-vis de cette maladie. Néanmoins, et contrairement à beaucoup de pays, les associations françaises ciblant le SIDA ne sont pas réservées aux personnes homosexuelles et accueillent des personnes de toute orientation sexuelle. Celles-ci défendent aussi bien les droits des toxicomanes, ainsi que des travailleurs du sexe. De plus, les associations se substituent parfois aux antennes institutionnelles, absentes de certains territoires ou n'effectuant pas le travail nécessaire pour la prévention de cette maladie (31). En effet, les années 1980 brillent par l'absence de considération de l'État pour cette épidémie naissante. Ces années voient la création de l'association AIDES en 1984. A titre d'exemple, deux ans après sa création, celle-ci ne reçoit pour subvention qu'une faible somme de la part de l'état (environ 40 000€ pour l'année), marqueur de la faible considération de l'État pour cette épidémie à cette époque (32).

Il faut attendre la fin des années 1980 pour que l'État mette en place une véritable politique publique avec l'arrivée de Michèle Barzach au poste de ministre de la Santé. A la suite de sa

nomination, l'Agence Française de Lutte contre le Sida (AFLS), ainsi que l'Agence Nationale de recherche sur le Sida (ANRS) sont créées.



Figure 6 - Emballage de l'obélisque de la place de la Concorde en 1993 pour critiquer l'absence de politique de prévention

Le volet étatique et le volet associatif travaillent alors à l'avancée de la condition du malade, ainsi qu'à l'avancée de la recherche scientifique de différentes manières. Les relations sont alors tour à tour collaboratives, revendicatives ou protestataires au fil des années entre ces deux partis. Des associations, comme Act-UP ou Action traitement, ont ainsi marqué la période contestataire, voire d'affrontement avec des campagnes chocs tels que l'emballage de l'obélisque de la place de la Concorde (Figure 6 (33)). Cette lutte conduit à des avancées sur la prévention, la diffusion de l'utilisation du préservatif, mais aussi au dépistage de la maladie.

2.5.1.4. Évolution de la perception du SIDA

Au fil des années, des études ont été menées dans la population générale pour appréhender la perception de la maladie et du comportement vis-à-vis de celle-ci au cours du temps. Le dernier rapport de Santé Publique France permet d’avoir une vision de cette évolution (34). Comme indiqué par la Figure 7 (34), au fil des années, il est constaté une augmentation du niveau de connaissance dans la transmission de la maladie pour quasiment toutes les classes d’âge entre 1994 et 2010. Ce chiffre est en diminution pour une seule classe d’âge, celle des 18-30 ans. Cette dernière donnée doit nous interpeller. En effet, la diminution de la connaissance de la maladie et de ses modes de transmission peut conduire à différents problèmes. Augmentation du nombre de rapports sexuels à risque, absence de démarche en faveur du dépistage de la maladie ou encore discrimination envers les personnes porteuses de la maladie, peuvent être des conséquences de ce manque de connaissances.

Ces scores sont restés globalement stables en fonction des années si nous les regardons en fonction du niveau de diplôme des répondants. Plus le niveau de diplôme est élevé, meilleure est la connaissance de la transmission du VIH.

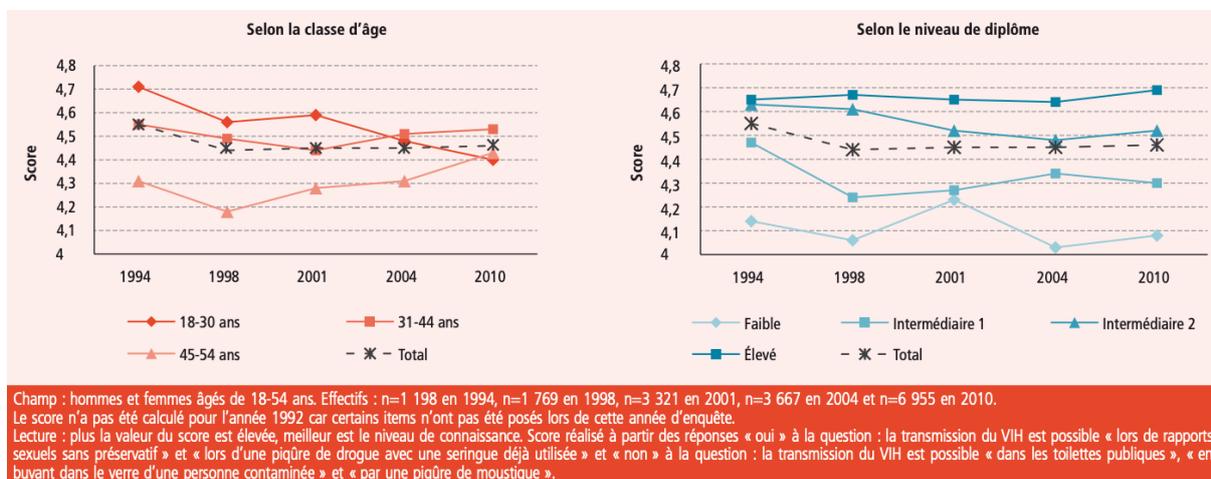


Figure 7 - Évolution des connaissances concernant la transmission du VIH selon la classe d'âge et le niveau de diplôme

Les moyens de prévention quant à eux, et principalement l’utilisation du préservatif, ont aussi été évalués dans cette étude. Comme le montre la Figure 8 (34), nous assistons à une diminution globale de son utilisation et de façon plus prononcée chez les hommes. De plus, cette diminution est plus importante sur la catégorie d’âge mentionnée plus haut, celle des 18-30 ans.

Ces éléments permettent de nous rendre compte de l'évolution de la perception d'une maladie en fonction de la progression des connaissances scientifiques. Elle permet aussi de constater l'importance de la prévention et de la sensibilisation des populations notamment les générations n'ayant pas vécu au moment de la découverte de la maladie.

Année d'enquête	1994	1998	2001	2004	2010
Hommes (18-54 ans)					
%	21,5	22,9	21,6	24,1	18,5
OR ajusté ¹ [IC95%]	1,3 [0,9-1,7]	1,4 [1,1-1,9]	1,3 [1,0-1,6]	1,6 [1,3-1,9]	1
Selon la classe d'âge					
18-30 ans	40,0	47,3	42,4	50,1	34,0
OR ajusté ² [IC95%]	1,5 [0,9-2,4]	1,8 [1,2-2,8]	1,4 [1,0-2,0]	2,0 [1,5-2,8]	1
31-44 ans	14,6	12,2	14,5	12,7	14,0
OR ajusté [IC95%]	1,3 [0,8-2,0]	1,1 [0,7-1,7]	1,3 [0,9-1,8]	1,2 [0,9-1,7]	1
45-54 ans	7,9	9,6	10,0	10,2	10,0
OR ajusté [IC95%]	1,0 [0,5-2,2]	1,3 [0,6-2,6]	1,2 [0,7-1,9]	1,2 [0,8-2,0]	1
Femmes (18-54 ans)					
%	17,4	17,2	18,3	16,5	13,0
OR ajusté [IC95%]	1,5 [1,1-2,0]	1,6 [1,2-2,1]	1,7 [1,4-2,1]	1,5 [1,2-1,8]	1
Selon la classe d'âge					
18-30 ans	30,7	36,0	31,1	26,8	22,7
OR ajusté [IC95%]	1,7 [1,1-2,6]	2,5 [1,6-3,8]	1,7 [1,2-2,4]	1,3 [0,9-1,8]	1
31-44 ans	9,4	9,3	13,7	12,2	11,0
OR ajusté [IC95%]	1,1 [0,7-1,7]	0,9 [0,6-1,5]	1,5 [1,2-2,0]	1,3 [1,0-1,8]	1
45-54 ans	10,9	5,9	10,7	10,5	5,8
OR ajusté [IC95%]	2,3 [1,2-4,7]	1,3 [0,6-3,0]	2,4 [1,5-3,8]	2,3 [1,5-3,5]	1
Champ : hommes et femmes âgés de 18-54 ans ayant eu un rapport sexuel dans les 12 derniers mois avec une personne de sexe opposé. Effectifs : hommes n=467 en 1994, n=772 en 1998, n=1 281 en 2001, n=1 433 en 2004 et n=2 841 en 2010 ; femmes n=598 en 1994, n=780 en 1998, n=1 659 en 2001, n=1 775 en 2004 et n=3 253 en 2010. Légende : OR : odds ratios ; IC : intervalle de confiance. Aide à la lecture : 34,0% des hommes âgés de 18 à 30 ans déclaraient en 2010 avoir utilisé un préservatif lors de leur dernier rapport sexuel. ¹ Variables d'ajustement : classe d'âge, niveau de diplôme, vie en couple et année d'enquête. ² Variables d'ajustement : niveau de diplôme, vie en couple et année d'enquête.					

Figure 8 – Évolution de l'utilisation des préservatifs au dernier rapport sexuel en fonction de l'âge

2.5.1.5. Le SIDA, une épidémie symbolique

Par son contexte, son mode de transmission, les tabous de la société qu'elle a mis à jour, ses actions militantes marquantes ou encore son volet scientifique, l'épidémie de SIDA a marqué une génération. Elle a aussi permis de faire évoluer la sensibilisation et la prévention aux maladies sexuellement transmissibles.

De plus, prenant place dans une époque proche de la nôtre, tant sur la temporalité que sur le mode de vie, il est plus facile de s'identifier, de comprendre et d'étudier cette épidémie. Il est ainsi intéressant de voir les ressorts qui sous-tendent une épidémie et que nous pouvons retrouver dans l'épidémie actuelle.

Elle permet aussi de se rendre compte du schéma que suit l'apparition d'une nouvelle épidémie. Lointaine géographiquement et peu connue, la maladie émergente est alors une maladie de niche que commence à étudier les scientifiques. Les médias s'emparent alors du sujet et diffusent les premières informations, parfois tronquées. La propagation de la maladie et la diffusion des informations liées à cette dernière conduisent à la naissance d'une peur dans la population générale. Peur de l'inconnu qui diminue avec l'augmentation des connaissances scientifiques et avec le temps qui passe. Tous ces éléments sont caractéristiques de l'émergence d'une nouvelle épidémie et ont pu être retrouvés dans l'épidémie de SIDA, mais aussi avec la crise de la COVID-19.

2.5.2. Les pandémies récentes

Le vingt-et-unième siècle n'échappe pas à l'apparition de nouveaux agents pathogènes et les épidémies qui vont avec. Au cours des prochaines parties, sont abordées les principales épidémies survenues en ce début de millénaire.

2.5.2.1. *Les épidémies à SARS-CoV1 et à MERS-CoV*

Les premières pandémies des années 2000 sont dues à des virus proches de ceux du coronavirus à l'origine de la pandémie de COVID-19. Le SARS-CoV 1 est apparu en 2002 en Chine, dans la province de Guangdong. Le MERS-CoV quant à lui est apparu en 2012, au Moyen-Orient et plus particulièrement dans la péninsule arabique (35). Ces deux virus à l'origine des maladies associées sont des coronavirus proches du virus du SARS-CoV 2. Cependant, le réservoir animal est différent entre les SARS et le MERS. En effet, le réservoir des virus SARS est identifié chez les chauves-souris, tandis que celui du virus MERS se trouve chez les dromadaires.

Ces deux épidémies liées au SARS-CoV1 et au MERS-CoV apparaissent dans un contexte différent des autres épidémies. En effet, un outil révolutionnaire est présent depuis quelques années lors de l'apparition de ces nouveaux virus : Internet ; des communications rapides et immédiates entre les différents systèmes de santé des pays du monde se mettent alors en place. Les deux épidémies se propagent à différents pays. Les virus présentent un taux de

létalité assez important (autour de 10% pour le SARS-CoV 1 et 30% pour le MERS-CoV), mais sont peu contagieux.

L'expérience de ces épidémies, notamment pour celle du SARS-CoV, et la peur que celle-ci a engendré peut aussi en partie expliquer l'état de préparation des pays asiatiques et la rapidité des mesures mises en place lors de l'émergence de l'épidémie de SARS-CoV 2 (6).

2.5.2.2. La grippe A H1N1

Les premiers cas de grippe H1N1 ont été détectés au Mexique en 2009. Des cas similaires sont aussi détectés aux États-Unis. La découverte et la caractérisation de ce virus se font en avril de cette même année. Le virus se propage alors et apparait en Chine en mai 2009. L'épidémie de grippe A sera à l'origine de la première déclaration d'« État d'urgence sanitaire mondiale » par l'OMS en juin 2009. Les premiers cas français apparaissent en mai 2009. A la suite de cette découverte et de la multiplication des cas, la ministre de la Santé de l'époque, Roselyne Bachelot, invoque le principe de précaution et passe une commande importante de vaccins contre ce virus ainsi que l'achat de masques chirurgicaux et FFP2 (36).

La campagne de vaccination est pourtant mal acceptée par la population et donc mal suivie. Les causes de l'échec de la campagne sont multiples. Tout d'abord, l'épidémie de grippe A est de courte durée, la France annonce la fin de la première vague le 14 janvier 2010 et l'OMS annonce en août 2010 la fin de la pandémie dans le monde. Le bilan est alors de 312 morts en France. De plus, la vaccination de la population est réalisée en centre de vaccination. Ce processus ne permet alors pas aux médecins libéraux d'effectuer la vaccination en cabinet. Ce paramètre est soulevé comme un point bloquant pour faire progresser la vaccination. Enfin, de nombreuses polémiques éclatent autour de ce vaccin du fait de sa courte durée de développement, de sa composition, ainsi que du nombre de doses achetées. Ainsi, le bilan de la campagne de vaccination est assez défavorable avec seulement 5,6 millions de personnes vaccinées (soit 8,5% de la population). Ce faible pourcentage de vaccination est à opposer au coût total de la campagne de vaccination estimé à 700-760 millions d'euros (37).

Ces différents éléments sont en parti à l'origine de la défiance de la population française vis-à-vis des vaccins.

2.6. Les épidémies et l'Homme : une histoire entremêlée

Depuis ses origines, l'espèce humaine doit faire face, de façon périodique, à des épidémies d'intensité plus ou moins forte. L'impact et les conséquences de ces épidémies ont évolué avec le temps. En effet, avec le perfectionnement des moyens de transports, la concentration des populations et la mondialisation, les épidémies se transforment régulièrement en pandémie. L'étude de l'histoire de ces maladies contagieuses nous apporte aussi un regard sur les pandémies actuelles. Comme nous l'avons mentionné dans cette première partie, de nombreux éléments sont constants au travers des pandémies survenues au fil de l'histoire.

L'émergence d'une nouvelle pandémie entraîne la peur et le repli sur soi des différentes populations pour tenter de survivre à la menace naissante. En effet, la méconnaissance de la maladie et la déstabilisation engendrée par celle-ci a des conséquences sur les sociétés. La croyance et la religion tendent alors à apporter une réponse ou des solutions, et elles ont alors une emprise plus importante sur les populations.

De plus, les populations tendent à remettre en cause les gouvernements et les systèmes politiques si la gestion de la crise n'est pas correctement menée.

Enfin, la science tente d'apporter des réponses tant sur le mode de fonctionnement des agents pathogènes que sur les soins curatifs ou préventifs à prodiguer aux patients. En fonction de l'époque et des connaissances scientifiques au moment de l'émergence de la maladie, ces réponses peuvent être plus ou moins longues à venir.

Des parallèles avec la crise actuelle peuvent être faits. En effet, des mesures prises au cours des pandémies historiques resurgissent lors de la crise du COVID-19. Port du masque comme au moment de la crise de la grippe espagnole, passe sanitaire similaire à la patente que devait présenter les personnes lors de la peste du 14^{ème} siècle ou encore défiance vis-à-vis des vaccins développés trop rapidement comme pour ceux de la grippe A sont autant d'exemples de cette convergence.

Il est alors possible de résumer l'histoire des épidémies par cette phrase de Gabriel De Broglie, membre de l'académie française : « *L'Histoire ne se répète pas, mais ses rendez-vous se ressemblent* ». En 2020, le nouveau rendez-vous de l'Histoire prend la forme d'un coronavirus.

3. Éléments sur les coronavirus

3.1. Type de virus

Décrite pour la première fois en 1966 par Tyrrell et Bynoe (38), la famille des coronavirus regroupe des souches virales constituées par un génome à ARN simple brin, de forme sphérique (39). Ces particules virales ont une taille variable, généralement comprise entre 80 à 120 nm ; cependant, il est possible de trouver des souches pouvant aller de 50 nm à 200 nm (40).

La classification des virus au sein de la famille des coronavirus se fait en fonction de leurs séquences génétiques (41). Actuellement, elle s'effectue par l'analyse de séquences correspondants à cinq domaines de réplication de protéines, à savoir les domaines 3CLpro, NiRAN, RdRp, ZBD et HEL1 (42).

Les différents virus de la famille des coronavirus sont retrouvés principalement chez les mammifères et les oiseaux (43). Certaines souches circulent chez l'Homme sans que cela n'entraîne de pathologies. Cependant, l'instabilité plus importante de l'ARN par rapport l'ADN entraîne des mutations génétiques plus fréquentes pouvant conduire à une diffusion facilitée entre l'animal et l'Homme, ainsi qu'à une plus grande pathogénicité (44).

Ce processus a été constaté à trois reprises depuis le début du XXI^{ème} siècle. En 2002 et en 2012 sont apparus respectivement, le SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome - CoronaVirus) (45) et le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome – CoronaVirus) associés à des coronavirus (46), responsables d'épidémies dans la province de Guangong pour le premier et dans la péninsule arabique pour le second (47). Les modes de transmission classiques de ces virus se font par voie respiratoire ou par voie fécale-orale (40).

En 2019, un nouveau virus apparaît. Il est à l'origine d'une pandémie débutant en Chine, en janvier 2020 dans la province de Wuhan. La maladie causée par ce virus a été nommée COVID-19 par l'Organisation Mondiale de la Santé dans un rapport du 11 Février 2020 (48). Ce nom est la contraction de « *coronavirus disease 2019* ».

Dans le même temps, l'agent pathogène à l'origine de cette maladie a été nommé par l'International Committee on Taxonomy Viruses (ICTV) à la suite d'une étude sur la phylogénie de ce virus (Figure 9 (49)). Celui-ci est donc nommé SARS-CoV 2 pour « *Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus* ». Ces dénominations sont bien plus qu'une simple

formalité. Ils permettent de déterminer rapidement quel agent infectieux sévit dans une région ou sur une population et d'adapter les décisions. En effet, les traitements, gestion des populations ou encore organisation au niveau des services hospitaliers varient en fonction de cette donnée.

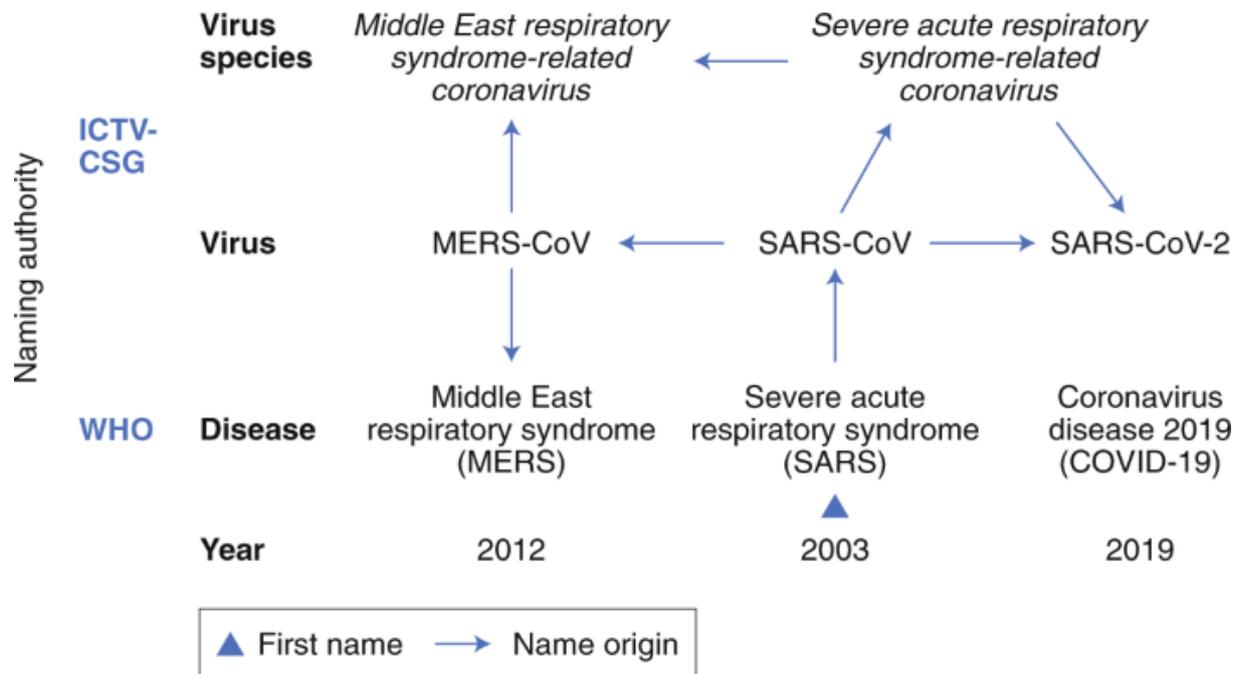


Figure 9 - Origine du nom de la maladie et du virus donnée par les institutions en charges

3.2. Cycle de vie du SARS-CoV-2

Le nom de cette famille provient de la forme des virions sur lesquels des glycoprotéines sont présentes en grand nombre à leurs surfaces, rappelant la forme d'une couronne (*corona* en latin). Comme décrit dans la Figure 10 (50), l'enveloppe du SARS-CoV-2 est composée de quatre types de protéines/glycoprotéines principales :

- Les protéines membranaires (M) ;
- Les Hémagglutinines estérases (HE) ;
- Les petites protéines membranaires de l'enveloppe (E) ;
- Les protéines spike (S)

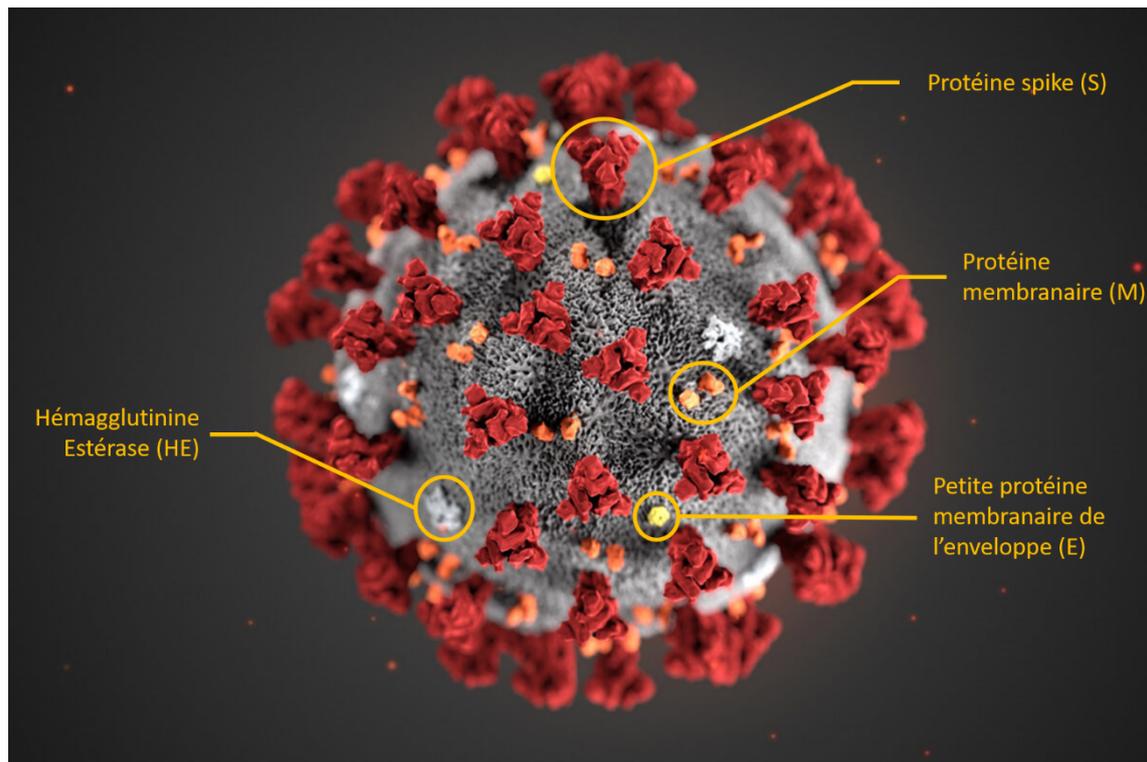


Figure 10 - Structure du SARS-CoV-2

Ces protéines, et plus particulièrement la protéine spike, ont une importance majeure dans le cycle de vie du virus (Figure 11 (51)). La première phase de l'infection à coronavirus se déroule lors de l'entrée d'un virus au sein d'une cellule. Pour cela, le virus SARS-CoV-2 cible le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) auquel il se fixe via sa protéine spike. Ces récepteurs sont particulièrement exprimés au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et de l'intestin (51). Une fois le virus accroché à ces récepteurs, ce dernier va pénétrer à l'intérieur de la cellule.

Comme décrit précédemment, le virus SARS-CoV-2 est un virus à ARN. Le virus va donc libérer son code génétique dans la cellule. Celui-ci sera exploité par la machinerie cellulaire qui traduira cet ARN pour former des protéines virales et plus particulièrement des polymérases. Ces dernières ont pour tâches de répliquer l'ARN viral.

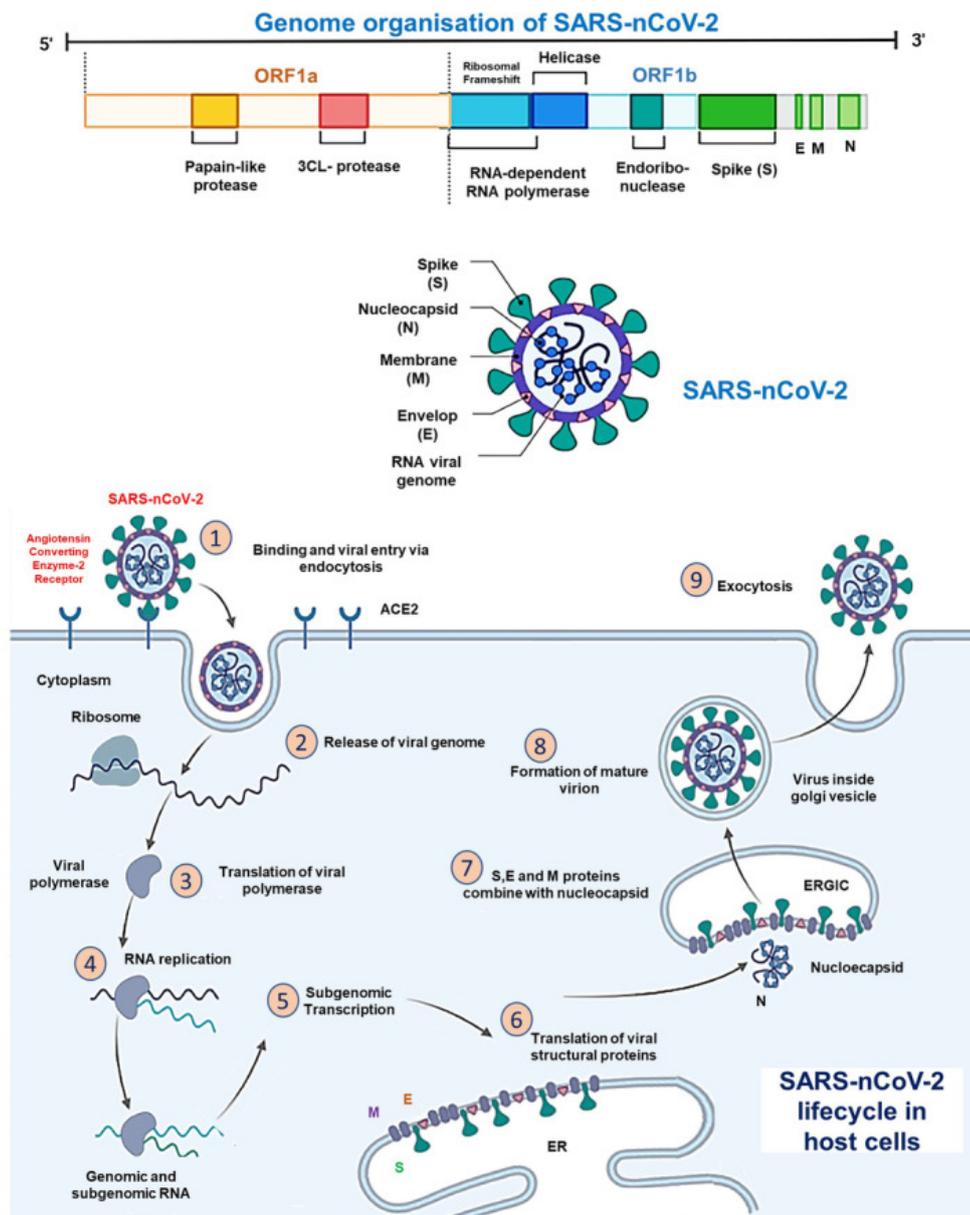


Figure 11 – Représentation du cycle de vie du SARS-nCoV-2

La suite du cycle conduit à la transcription, puis à la traduction du génome pour former des protéines virales, et notamment les protéines composants la couronne de l'enveloppe du coronavirus (protéines M, S, E). Les virions matures composés de l'enveloppe renfermant le code génétique à ARN sont alors excrétés dans l'espace intercellulaire, prêts à contaminer une autre cellule (51).

3.3. Tableau clinique

L'un des paramètres caractérisant une maladie est sa période d'incubation. Dans le cas du SARS-CoV-2, la période d'incubation se situe entre 4 et 7 jours après la contamination.

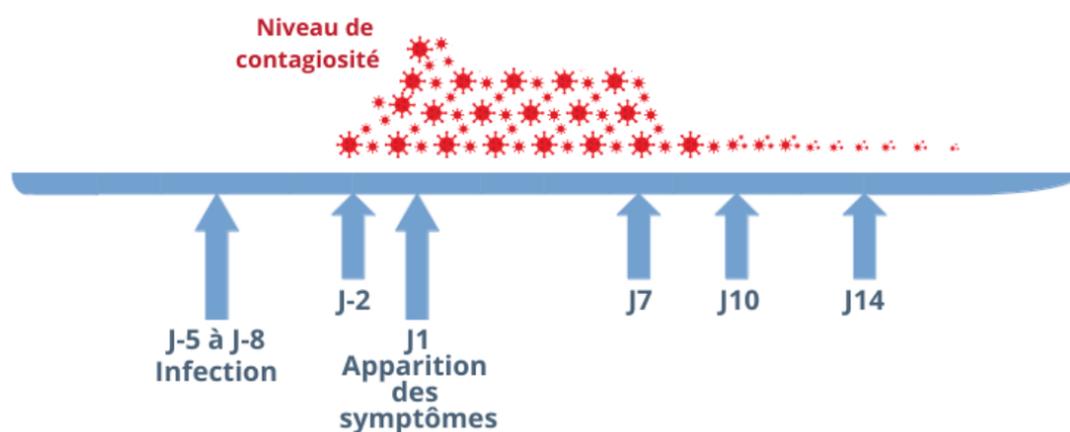


Figure 12 - Période de contagiosité après avoir été infecté par le SARS-CoV-2

La période de contagiosité quant à elle commence environ deux jours avant l'apparition des symptômes et peut se poursuivre jusqu'à 14 jours après (Figure 12 (52)). Après une infection à la COVID-19, il est possible de distinguer 3 types de tableaux cliniques :

- Les formes asymptomatiques de la maladie comptant pour environ 20% des cas de COVID-19 ;
- Les formes bénignes de la maladie comptant pour environ 40% des cas de COVID-19 ;
- Les formes modérées/graves de la maladie comptant pour environ 40% des cas de COVID-19.

Les symptômes de la maladie sont communs à différentes maladies virales pour les formes bénignes. La maladie se caractérise par l'apparition de fièvre, une fatigue ou encore de la toux. Cependant, deux symptômes sont typiques d'une infection au SARS-COV2, à savoir l'agueusie (perte du goût) et l'anosmie (perte de l'odorat). Ces sens reviennent en général au bout de quelques-jours. Néanmoins, dans le cas de COVID long, ces sens peuvent ne revenir qu'après une longue période ou ne pas revenir du tout. D'autres symptômes ont été observés tels que

des maux de têtes, maux de gorges, diarrhées, courbatures, éruptions cutanées ou encore rougeurs ou irritations des yeux.

Ces tableaux cliniques diffèrent en fonction des personnes et de leur état de santé. En effet, la symptomatologie est plus marquée chez les personnes âgées ou immunodéprimées. Ces patients présentent alors les symptômes atypiques suivants : fatigue, baisse de la vigilance, perte de mobilité, syndrome confusionnel, et absence de fièvre (53).

Dans les formes graves, les patients présentent des difficultés respiratoires majeures, de douleurs thoraciques ou encore des pertes de paroles (2). Ces symptômes sont causés par une pneumonie marquée par une baisse de la saturation sanguine en oxygène ($SpO_2 < 90\%$), ainsi qu'une augmentation de la fréquence respiratoire. A ce stade, une aide extérieure à la respiration peut alors être apportée au patient. Cette ventilation mécanique (12,5% des cas) peut alors prendre la forme d'un apport d'oxygène par voie nasale, par une ventilation mécanique non invasive ou encore par une ventilation mécanique invasive (53).

3.4. Mode de transmission

La maladie de COVID-19 est transmise de personne à personne principalement par les gouttelettes de salive. En effet, lorsqu'une personne contaminée parle ou respire, elle émet dans l'air ambiant des particules chargées de virions infectieux. Ces particules peuvent alors être respirées par les personnes évoluant au sein du même espace entraînant la propagation de la maladie (contamination directe).

Un autre mode de transmission s'effectue lors d'un contact avec de surfaces souillées. En effet, une personne malade peut contaminer de diverses manières les surfaces des espaces dans lesquels elle évolue (bureau, chaise ...). Une personne touchant des surfaces souillées peut alors se contaminer aux coronavirus (contamination indirecte). Le coronavirus peut résister jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 heures sur des surfaces inertes humides (54).

3.5. Dépistage

Différents types de dépistage de la COVID-19 ont été mis en place depuis le début de la pandémie. Ces tests ont pour but de détecter au plus tôt les nouveaux cas de personnes malades pour les isoler. En effet, la contagiosité apparaissant deux jours avant le début des symptômes, il est important d'isoler les personnes malades au plus vite pour cesser la propagation de la maladie.

Les tests existants reposent dans la très grande majorité sur un prélèvement nasopharyngé, mais d'autres types de prélèvement peuvent exister. Il existe deux grandes familles de tests, les tests virologiques qui vont chercher à détecter la présence du virus et les tests sérologiques qui vont chercher à déterminer si un patient a été en contact avec le virus. Ces différents tests sont décrits ci-dessous.

- Test RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction ou Transcription inverse-Amplification en chaîne par polymérase)

Comme décrit précédemment, les tests sont réalisés à la suite d'un prélèvement nasopharyngé. Le principe de ce test repose sur la technologie RT-PCR (Figure 13 (55)). Le but de ce test est dans un premier temps de transformer l'ARN viral en ADN (a), puis d'amplifier le nombre de copies de cet ADN virale. Cette amplification est réalisée lors de la phase PCR à proprement parler. Avant de débiter l'enchaînement des cycles, le milieu réactionnel est constitué. Celui-ci regroupe entre autres les nucléotides nécessaires à la création de l'ADN (A, T, C et G), un tampon permettant d'obtenir un pH adéquat, des ADN polymérases ainsi que des amorces et des sondes. Les amorces sont des séquences nucléotidiques spécifiques et complémentaires de l'ADN obtenues à partir du génome viral du SARS-COV2. La séquence sonde quant à elle permet la détection et la quantification des séquences ainsi synthétisées.

Un cycle est constitué de 3 étapes :

- La dénaturation (a) durant laquelle, l'échantillon est chauffé à 95°C ce qui a pour conséquence de casser les liaisons faibles existantes entre les deux brins d'ADN ;
- L'appariement (b), durant lequel la température est diminuée jusqu'à atteindre 72°C, afin de permettre aux amorces de se lier avec les brins d'ADN présents dans le milieu ;

- L'élongation (c), au cours de laquelle l'ADN polymérase synthétise la séquence génétique complémentaire aux brins d'ADN sur lesquels l'amorce s'est précédemment fixée.

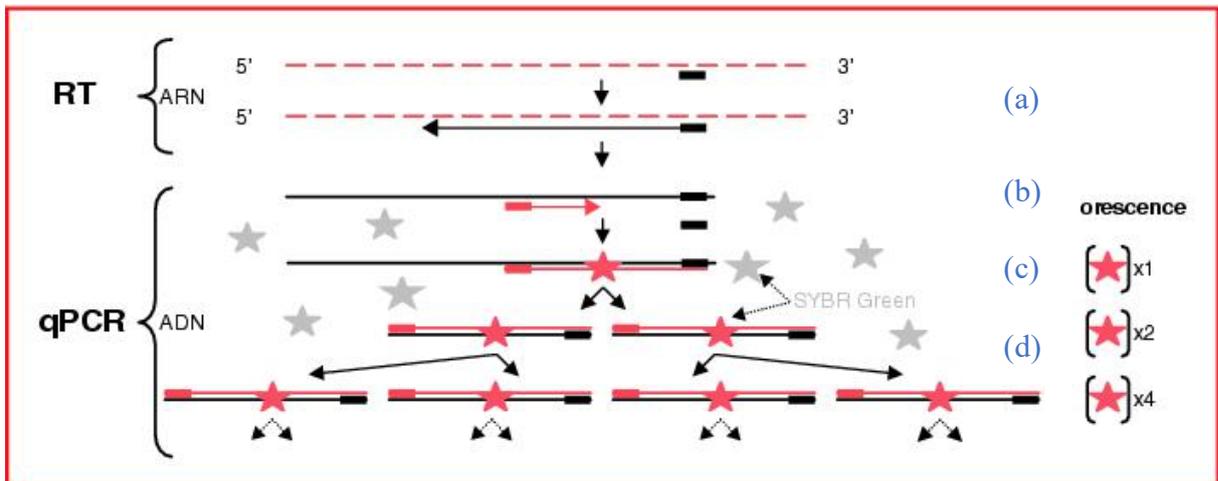


Figure 13 - Principe de la RT PCR

La répétition de ces cycles permet d'amplifier de manière exponentielle le nombre de copie d'ADN souhaité (d). Le test RT-PCR constitue le test de dépistage de référence, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% (56).

o Test antigénique

Le test antigénique comporte un prélèvement nasopharyngé similaire à celui d'un test RT-PCR. Ce prélèvement est là aussi réalisé par un professionnel de santé. La différence avec le test RT-PCR se situe dans la méthode de détection du virus. Le test antigénique ne cible pas l'ARN viral, mais des particules antigéniques du virus telle que la protéine S.

Cette protéine, si elle est présente au sein de l'échantillon va alors entrer en contact avec des anticorps spécifiques et présents dans le test. Ce complexe anticorps-antigène va alors migrer sur une membrane jusqu'à rencontrer une autre série d'anticorps fixés sur cette même membrane. L'interaction entre le premier complexe anticorps/antigène et cette deuxième ligne d'anticorps va entraîner la concentration des complexes sur un espace réduit de la membrane. L'utilisateur observe donc une bande se former indiquant qu'il est positif au COVID-19. Ce résultat doit être confirmé par un test RT-PCR. La sensibilité et la spécificité des tests doivent être respectivement de plus de 80% et de plus de 99%

- Autotest

Le principe des autotests est similaire à celui des tests antigéniques. La différence principale est que le prélèvement est effectué par le patient lui-même. La sensibilité et la spécificité des tests doivent être là aussi de plus de 80% et de plus de 99%. Du fait de son prélèvement moins invasif et patient dépendant, les autotests présentent cependant une sensibilité plus faible en utilisation réelle compensée par le nombre de prélèvement qui se fait de manière plus fréquente. Ce résultat doit être confirmé par un test RT-PCR (56).

- Sérologie

Un autre moyen de dépistage du COVID-19 est le test sérologique. Dans ce cas, un prélèvement sanguin est réalisé. Les marqueurs recherchés sont les anticorps produits par l'organisme à la suite d'une infection, à savoir les immunoglobulines M et/ou G (IgM et/ou IgG). Le principal intérêt de cette méthode est de déterminer *a posteriori* si une personne a été en contact avec le virus si celle-ci n'a pas fait de test antigénique ou RT-PCR au moment de l'infection (56).

3.6. Évolution des connaissances scientifiques et de leurs utilisations

Les connaissances sur les caractéristiques du SARS-COV2, sur la maladie COVID-19 et sur son dépistage, ont progressé très rapidement au cours des deux dernières années. Ces connaissances sont des données fondamentales pour comprendre l'épidémie, sa dynamique et prendre les décisions permettant le contrôle de la propagation de la maladie. Avec le même jeu de données, les différents états européens et mondiaux ont mis en place des stratégies différentes et qui ont évolué avec l'avancée des connaissances sur le SARS-COV2.

C'est cette gestion étatique différentielle de la pandémie qui va être abordée dans le chapitre suivant.

4. Gestion de la crise COVID-19

La crise causée par le virus SARS-CoV2 commence par sa découverte en décembre 2019. Cette découverte et la propagation du virus ont conduit les états et les institutions internationales à prendre des décisions pour piloter cette crise. Les éléments à l'origine de ces décisions, ainsi que les conséquences de celles-ci, sont évoqués dans les chapitres suivants, en commençant par le cas de la France.

4.1. Gestion de la crise en France dans un contexte de crise européenne

4.1.1. France et pandémie : état de préparation

Dans le contexte de la gestion de la crise française, il est intéressant de faire le parallèle avec l'histoire des épidémies récentes. Comme nous l'avons décrit plus haut, la dernière épidémie majeure ayant eu une résonance en France est la grippe A H1N1. Cette épidémie a eu des conséquences sur la préparation de la France au contexte pandémique ainsi que sur sa gestion. En effet, au cours de l'épidémie de grippe A H1N1, de nombreuses polémiques concernant une surréaction du gouvernement en termes d'achat d'équipement de protection individuelle (EPI) (masque chirurgicaux, blouse, etc...) ou encore de vaccins ont entraîné, par la suite, une réticence des pouvoirs publics à s'engager de façon rapide dans des approvisionnements de ce type (57).

Comme mentionné par le rapport de la « Mission indépendante nationale sur l'évaluation de la gestion de la crise COVID-19 et sur l'anticipation des risques pandémiques » (58), l'un des autres points ayant entraîné un manque de préparation de la France est le risque terroriste. La France a connu entre 2015 et 2020 de nombreux actes terroristes. Ces événements ont ainsi focalisé l'attention et la mobilisation des pouvoirs publics sur la lutte contre ce risque terroriste, faisant passer la lutte contre les potentielles épidémies au second plan.

L'un des éléments révélateurs de ce manque de préparation logistique à une pandémie a été la quantité de masque disponible (58). Comme indiqué par la Figure 14 (58), le niveau des stocks stratégiques de masques chirurgicaux et FFP2 en France a subi une évolution constamment à la baisse au fil des décisions des pouvoirs publics. Ces décisions sont notamment reprises dans un rapport de commission d'enquête du Sénat (57). En premier lieu,

une décision rendue en décembre 2011 par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) indique que les masques FFP2 doivent être réservés aux seuls soignants et seulement pour certains actes. Cet avis se couple à une décision datant de 2013 indiquant que la constitution de stocks de masques est de la responsabilité des employeurs.

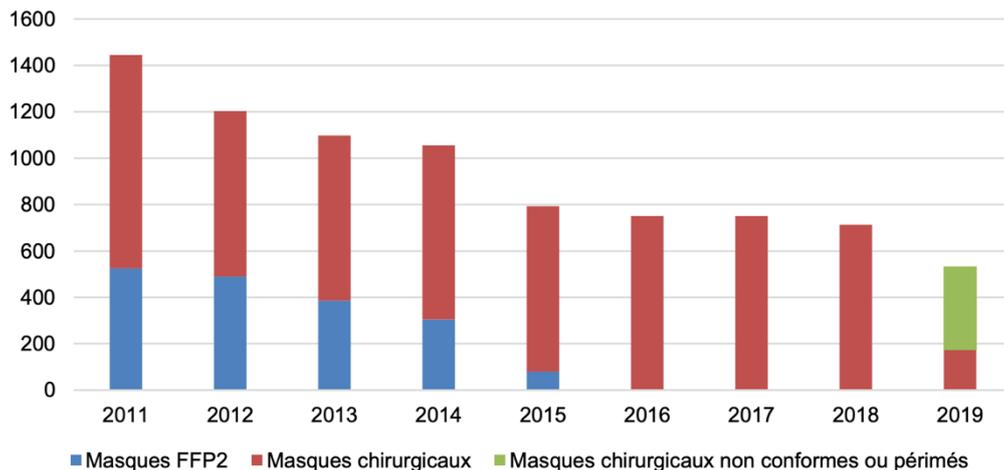


Figure 14 - Évolution du nombre de masques constituant le stock stratégique français

A la suite de ces décisions, le stock de masques FFP2 commence donc à décroître du fait de l'élimination des masques périmés, aucune commande n'ayant été faite après 2011. A partir de 2016, il n'existe alors plus de stock stratégique significatif de ces masques.

Dans le même temps, bien qu'en diminution entre 2011 et 2013, le stock de masques chirurgicaux reste relativement stable entre 2013 et 2018 avant de chuter de manière drastique entre 2018 et 2019.

Cette diminution majeure du nombre de masque en une année est en réalité la cause d'une norme européenne datant de 2014 (EN 14683:2014). Celle-ci indique que la charge microbienne ne doit pas dépasser 30 Unités Formant Colonies (UFC) par gramme de masque. À la suite de cette norme, des contrôles ont dû être effectués par l'État français pour être en conformité vis-à-vis de celle-ci. Pour différentes raisons (démarche de centralisation des stocks, délai dans la demande d'analyse des masques ...), ces contrôles n'ont cependant été effectués qu'en 2018. Les contrôles réalisés indiquent alors une non-conformité d'environ 80% du stock de masques, proportion composée de masques commandés entre 2005 et 2006. La France entre donc dans la pandémie de COVID-19 avec un stock stratégique en EPI à son plus bas niveau depuis plus de 10 ans (58).

A contrario, la France s'était préparée au scénario de l'émergence d'une épidémie mondiale de type grippale. En effet, à la suite de plusieurs épidémies de gripes aviaires, l'OMS a recommandé aux différents états de prévoir des plans pour répondre à l'émergence d'une pandémie. Dans ce contexte, la France a mis en place en 2005 un plan permettant de pouvoir faire face à ce type d'événement.

Toujours selon le rapport de la mission indépendante du Sénat (58), la France présente un degré de préparation similaire à celui des autres pays développés. Ce niveau de préparation est symbolisé dans le rapport par un score de complétude du plan qui prend en compte les différents aspects de gestion d'une crise (préparation du système de santé, médicaments disponibles, mesures non pharmaceutiques ...). La France présente ainsi un score de 35 sur 40. En comparaison l'Allemagne présente un score de 34 et les États-Unis de 38.

Néanmoins, la préparation au contexte pandémique est passée au second plan du fait de l'augmentation du risque terroriste ainsi que du faible impact des précédentes épidémies (H1N1, SRAS...) en comparaison des alertes émises. Cela s'ajoute à la réduction du nombre d'exercice réalisé pour se préparer à un contexte épidémique ainsi que des scénarios de ces derniers. En effet, ces exercices ne soumettent pas les participants à des conditions de crises graves ou de travail en mode dégradé et ne permettent alors pas d'avoir une évaluation correcte de la capacité de réponse des systèmes impliqués (58).

Même si ces deux exemples ne suffisent évidemment pas à décrire de manière exhaustive l'état de préparation de la France à l'apparition d'une nouvelle pandémie, ils en dessinent tout de même les contours. C'est dans ce contexte que la France s'apprête à entrer dans la pandémie la plus importante de ce début de siècle.

4.1.2. Les prémices d'une vague épidémique

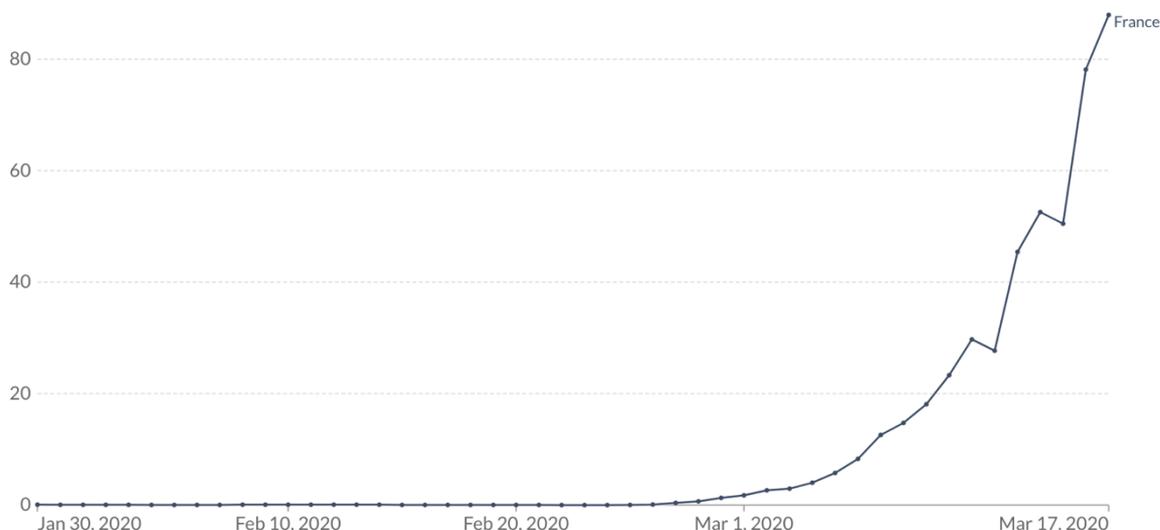


Figure 15 – Début de la crise : évolution du nombre de cas de COVID-19 en France
(En nombre de cas par million d'habitant ; moyenne sur sept jours roulants)

En France, la gestion de la crise de la COVID-19, comme indiqué par l'historique officiel du gouvernement (59), débute avec la mise en place d'une veille sanitaire dirigée par le Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales (CORRUSS).

Pour information, le CORRUSS comprend trois niveaux de veille sanitaire :

- Niveau 1 : « Veille opérationnelle », pour la gestion des alertes sanitaires ;
- Niveau 2 : « CORRUSS renforcé », caractérisé par la mise en place d'une équipe exclusivement dédiée à la gestion d'un évènement particulier ayant un impact sanitaire significatif ;
- Niveau 3 : « Activation du centre de crise sanitaire », lors de situation sanitaire exceptionnelle, avec mobilisation d'une équipe pluridisciplinaire pouvant compter jusqu'à 40 personnes.

Le 2 janvier 2020, le niveau 1 du CORRUSS est activé.

A partir de cet instant, les décisions gouvernementales seront guidées par l'évolution de l'épidémie ou de sa dynamique. Néanmoins, un facteur majeur est à relever dans le contexte de cette pandémie : l'incertitude scientifique. En effet, du fait de l'émergence d'un virus inconnu se propageant rapidement, l'incertitude scientifique des débuts de la pandémie a été un élément déterminant dans la gestion de la crise. En effet, l'absence de consensus

scientifique sur la transmission ou la gravité de la maladie ont conduit les différents états à des orientations stratégiques de pilotage de la crise totalement différentes.

En France, à la suite de la mise en place de la veille sanitaire par le biais du CORRUSS, les différents acteurs de santé publique ont été informés et sensibilisés sur l'émergence de cette nouvelle maladie. Les premiers cas de la maladie sont détectés en France le 24 janvier 2020 (60). Ces premiers patients français atteints du COVID-19, sont aussi les premiers patients sur le sol européen. Ces trois personnes étaient des voyageurs en provenance de la région de Wuhan.

Malgré ces premiers cas en dehors de la Chine, l'appréciation de la gravité de la pandémie est alors sous-évaluée. De nombreux scientifiques et médecins interviennent sur les plateaux de télévision, qualifiant alors l'épidémie naissante de « petite grippe ».

Cette mauvaise appréhension de la gravité de la pandémie peut aussi être retrouvée du côté de l'OMS. En effet, le 20 janvier 2020 la ville de Wuhan est confinée. Il faudra pourtant attendre le 31 janvier 2020 pour que l'OMS communique sur une urgence de santé publique de portée mondiale. En Europe, le Centre de prévention et de contrôle des maladies publie les 22 et 26 janvier 2020 des avis indiquant que le risque d'apparition de cas en Europe est « modéré ». Sur ce point, un rapport sénatorial (57) s'intéressant à la gestion de la crise de la COVID-19 indique que l'appréhension de la crise par l'OMS, sa communication aux états, ainsi que ses prises de décisions peuvent soulever des questions. En effet, certaines des décisions auraient pu l'être plus rapidement (notamment concernant la déclaration d'« urgence de santé publique de portée internationale ») mais aussi que des discussions plus importantes et plus régulières avec les différents états auraient pu être mises en place.

4.1.2.1. Premiers cas et premières mesures

Pour assurer le contrôle des personnes en provenance de l'étranger, notamment de Chine, et maîtriser la propagation de la maladie, un test diagnostique est nécessaire. Celui-ci est développé en France par l'institut Pasteur et disponible à compter du 27 janvier 2020.

A partir de l'identification des trois cas malades, il est intéressant de voir l'ensemble des actions mises en place par le gouvernement français, mais aussi par les institutions

internationales telle que l'OMS. Ainsi, dans le contexte de l'augmentation du nombre de cas en Chine et des mesures prises, le gouvernement français débute le rapatriement de ses ressortissants. Ce rapatriement est à risque puisque les différentes personnes peuvent être contaminées, ce qui aurait pour conséquences de majorer la propagation du virus sur le territoire national. Celui-ci est donc accompagné d'une mesure de confinement à l'arrivée pour les personnes revenant sur le territoire français.

En effet, le confinement est alors la seule mesure considérée comme efficace au regard des connaissances scientifiques pour contrôler la propagation de la maladie. Les premières données scientifiques montrent alors qu'un confinement de 14 jours est suffisant pour éliminer le risque de propagation de la maladie.

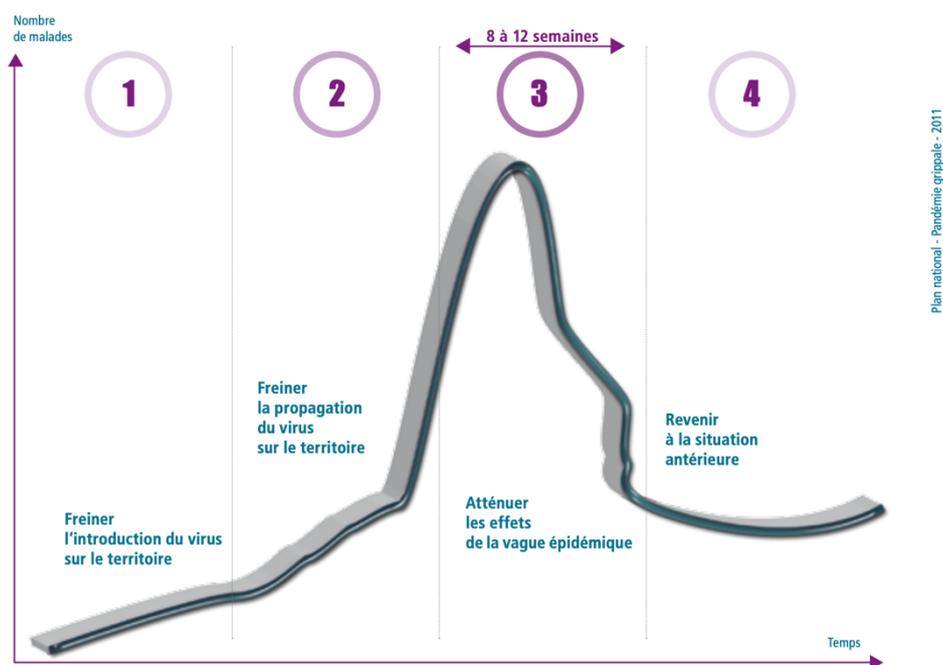


Figure 16 - Phase de lutte contre les épidémies selon le plan de pandémie grippale

Du côté des organisations internationales, l'arrivée du SARS-COV2 sur le continent européen est à l'origine de la mise en place d'un suivi plus important de la situation épidémique. A la suite de la découverte de ces premiers cas, une téléconférence est organisée entre la France et l'OMS. Celles-ci sont rapidement étendues aux autres pays européens, et sont maintenues à un rythme quotidien. Ces deux éléments permettent de mettre en lumière la montée en capacité de l'État français, ainsi que des organisations internationales, avec l'augmentation du nombre de cas mais aussi et surtout, avec sa propagation à l'échelle du globe.

Ces éléments permettent aussi de comprendre la stratégie de lutte contre les pandémies et notamment celle de la France. Le plan de prévention est alors basé sur un phasage pour lutter contre les épidémies émergentes (61). La première phase de ce plan (Figure 16 (61)) consiste à empêcher ou limiter l'entrée du virus sur le territoire national. La doctrine est ainsi suivie avec la mise en place du confinement des personnes en provenance de la Chine. Ces mesures permettent de contrôler le risque d'entrée du virus sur le territoire.

La deuxième phase (Figure 16) quant à elle est applicable si la stratégie de non-introduction du virus n'a pas été suffisante. Le passage dans cette deuxième phase est illustré par le cas du cluster (regroupement de plusieurs cas autour d'un cas initial) des Contamines-Montjoie le 8 février 2020. Ainsi, au cours de cet événement, 5 cas positifs dont un enfant sont découverts dans la station de ski. La stratégie s'adapte et s'oriente alors vers la limitation de la diffusion du virus, en se basant sur l'identification des personnes ayant fréquentés les malades et ayant pu alors être contaminées (cas-contacts) et sur leur isolement. En complément, les écoles fréquentées par l'enfant sont fermées de façon préventives pendant deux semaines. Les actions mises en place durant cet événement ont permis de circonscrire la propagation de la maladie.

Néanmoins, la France déplore son premier décès le 14 février 2020.

4.1.2.2. Dysfonctionnements et accélération de la propagation du virus

Ce décès est annonciateur de l'échappement du virus au contrôle qui lui est imposé. Encore une fois, deux clusters viennent mettre à mal la stratégie de contrôle de la propagation de la maladie. Ceux-ci ont été découverts dans l'Oise et à Mulhouse. C'est ce dernier qui entraîne une propagation importante du virus. En effet, le cluster de Mulhouse est apparu dans un rassemblement évangélique. Les participants venus de divers endroits de France ont ensuite largement diffusé le SARS-COV2 lors de leur voyage retour (58).

Les caractéristiques du virus ont une part importante dans cet échappement aux mesures de contrôle. En effet, la maladie de COVID-19 entraîne de nombreux cas asymptomatiques, ainsi qu'une contagiosité des patients 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. A ces caractéristiques s'ajoutent un faible nombre de tests réalisés en ce début de cette crise. En effet, à cette période la France n'a pas mis en place de système de dépistage de masse du

COVID-19. Cette doctrine [décrite dans le chapitre 4.2] est aussi à l'origine de la perte de contrôle du virus en France. Le virus se propage alors au cours des semaines qui suivent. Le nombre de cas augmente au cours du mois de février et de façon encore plus importante au mois de mars (Figure 15 (62)). Des mesures sont alors mises en place telle que des restrictions concernant les rassemblements (limités à 5000 le 29 février 2020 puis à 1000 personnes le 8 mars 2020) ou encore la diffusion de campagnes d'information sur le coronavirus (58).

L'un des autres points mentionnés par le rapport de la mission indépendante, mais aussi par un rapport sénatorial (57) et ayant contribué à l'échappement du virus, est le manque d'instrument d'information efficace. Ainsi, l'architecture informatique de ces outils a été développée pour répondre à des besoins en cas d'attaque terroriste, événement courts dans le temps et localisé. A l'inverse, la pandémie est longue et s'étend à l'ensemble du territoire. Les problématiques des systèmes d'information s'étendent aux éléments ayant eu un enjeu majeur dans le pilotage de la crise. La gestion et la centralisation des résultats des tests, le nombre de lits disponibles en réanimation, ainsi que l'inventaire des stocks d'EPI et médicaments, étaient alors inexistantes ou pas suffisamment robustes.

L'exemple de la gestion des lits disponibles dans les hôpitaux est intéressant à étudier (57). En effet, la centralisation des données de place disponible se fait via le Répertoire Opérationnel des Ressources (ROR). La déclaration au sein de ce répertoire n'est pas automatisée, ce qui entraîne des tâches chronophages de remplissage du répertoire par le personnel hospitalier. De plus, la construction de ces répertoires n'est pas standardisée à l'échelle nationale. Ceci entraîne des pertes d'informations ou des difficultés dans le traitement des informations. Enfin, l'un des derniers points qui a pu entraîner des dysfonctionnements résulte de la politique, propre à chaque hôpital, qui n'impose pas de renseigner systématiquement le ROR. Le téléphone était alors la solution pour trouver des lits disponibles, réduisant l'efficacité du système.

Ce manque d'information et de vision globale de la situation est une des causes de l'absence de contrôle de l'épidémie.

Face à l'augmentation du nombre de cas de COVID-19 et à l'absence de solution pour l'endiguer, le gouvernement est dans l'obligation de prendre des mesures de plus en plus restrictives qui conduisent, le 17 mars 2020, au confinement généralisé de la population (58).

4.1.3. La première vague : au cœur de la tempête épidémique

4.1.3.1. Impact et gestion sanitaire

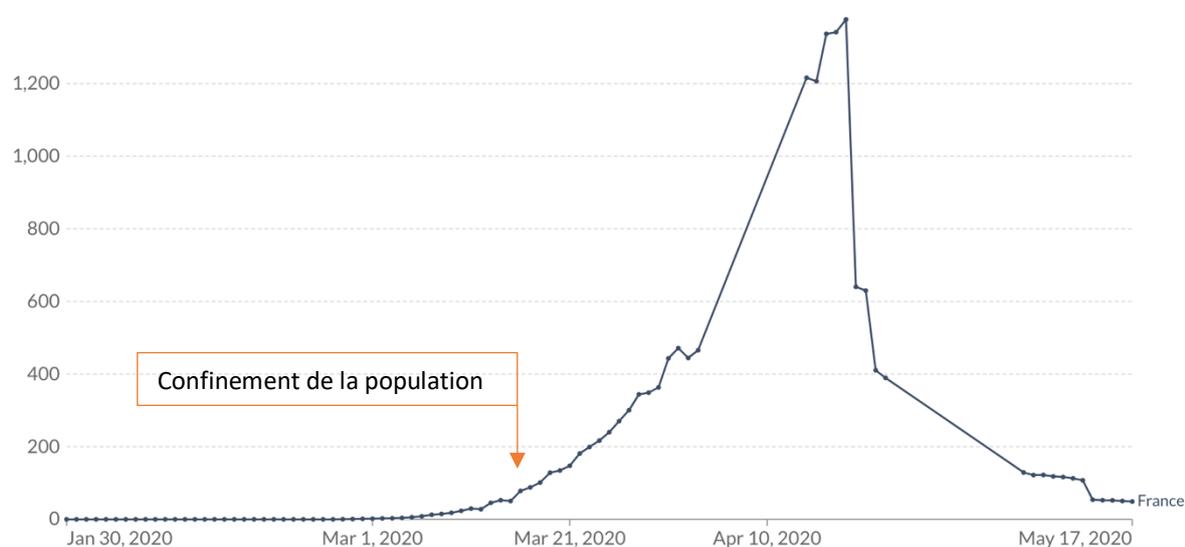


Figure 17 – Première vague : évolution du nombre de cas de COVID-19 en France (En nombre de cas par million d'habitant ; moyenne sur sept jours roulants)

L'annonce du confinement de la population se produit dans un contexte de flambée de l'épidémie Figure 17 (62). Le taux de reproduction du virus (R), permettant d'attester de la dynamique de l'épidémie, est alors estimé à plus de 3 sachant que l'épidémie se développe lorsque cet indicateur est supérieur à 1. De plus, l'impact de la première vague épidémique est indiqué par le choc initial qui peut être mesuré par l'excès de mortalité durant la première vague. Dans le cas de la France, ce chiffre est un des plus importants d'Europe avec 42 décès pour 100 000 habitants (avec l'Italie (83 décès pour 100 000 habitants), la Grande-Bretagne (88 décès pour 100 000 habitants) ou encore l'Espagne (109 décès pour 100 000 habitants)) (62).

Les premières données relatives à l'état du système hospitalier disponibles débutent le 20 mars 2020 et sont en accès libre. Du fait des caractéristiques de l'épidémie, il existe un décalage entre la contamination et le dépistage d'un patient induisant une inertie dans le contrôle de l'épidémie. Ce décalage est d'environ deux semaines entre l'augmentation du nombre de cas et l'arrivée des patients en réanimation. Lors de la période pré-première vague, les données scientifiques publiées ne sont pas encore consolidées, cette inertie n'est donc pas forcément maîtrisée. La Figure 18 (63) reprend les données concernant la tension dans les

services de réanimations. Grâce à ces données, il est possible de constater ce décalage. En effet, les mesures de confinement sont appliquées à partir du 17 mars 2020. Au 20 mars, la tension dans les services de réanimation (nombre de personnes atteintes du COVID-19 occupant un lit de réanimation comparé au nombre de lits disponibles avant la crise) est alors d'un peu plus de 20%. Une semaine après, ce chiffre est en augmentation rapide et atteint alors environ 75% de tension hospitalière (63).

Cette flambée de l'épidémie et ce taux d'occupation des lits de réanimation nous conduisent à nous poser des questions sur la gestion de la crise.

Ainsi :

- (i) La décision du confinement a-t-elle été prise assez tôt ?
- (ii) Quels ont été les leviers sur lesquels les systèmes de santé ont pu s'appuyer pour traverser cette crise ?
- (iii) Quels sont les conséquences de cette crise sur la santé publique et les autres pathologies ?

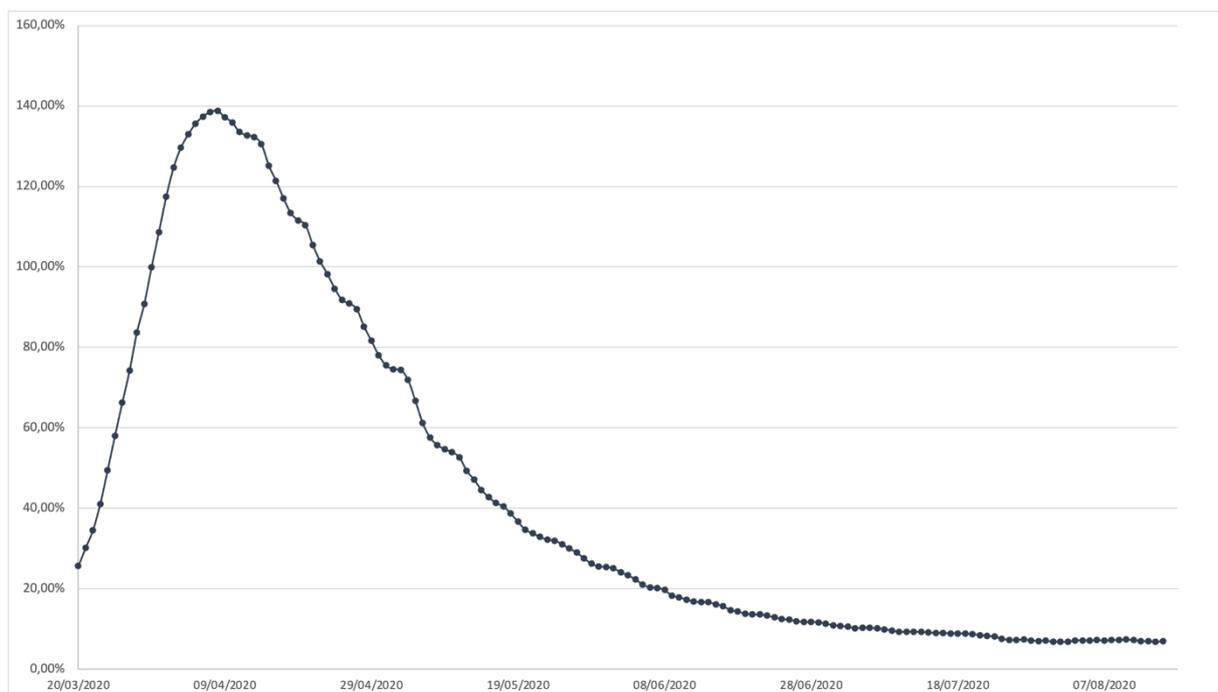


Figure 18 - Évolution de la tension dans les services de réanimation

(En ordonnée, « proportion de patients atteints de COVID-19 actuellement en réanimation, en soins intensifs, ou en unité de surveillance continue rapportée au total des lits en capacité initiale, c'est-à-dire avant d'augmenter les capacités de lits de réanimation dans un hôpital » définition reprise du site Data.gouv.fr)

i. Délai dans la prise de décision du confinement

L'enquête de la mission indépendante (50) nous permet de donner une réponse à la première question. En effet, la décision du confinement de la population s'inscrit après une vague de mesures restreignant petit à petit les zones de forte densité de population et ainsi, la transmission du virus. Ainsi, l'étude seule de la décision du confinement ne fait pas sens et il faut alors évaluer l'action de l'État français dans la globalité de ses actions.

Comme présenté par la Figure 19 (57), les décisions de restrictions des déplacements prises à une même période de flambée de l'épidémie (lorsque le seuil de 0,1 décès pour 1 million d'habitant est atteint) ne sont pas prises dans les mêmes délais selon les pays. En effet, la France a très rapidement pris des mesures concernant le contrôle aux frontières, bien avant la moyenne des pays de l'OCDE, mais aussi avant l'Allemagne. Néanmoins, pour les décisions plus restrictives, telles que les contraintes imposées sur les rassemblements, nous constatons que celles-ci ont été adoptées beaucoup plus tardivement. La France est ainsi le dernier pays à décider de confiner la population. De plus, la décision cette décision intervient tardivement.

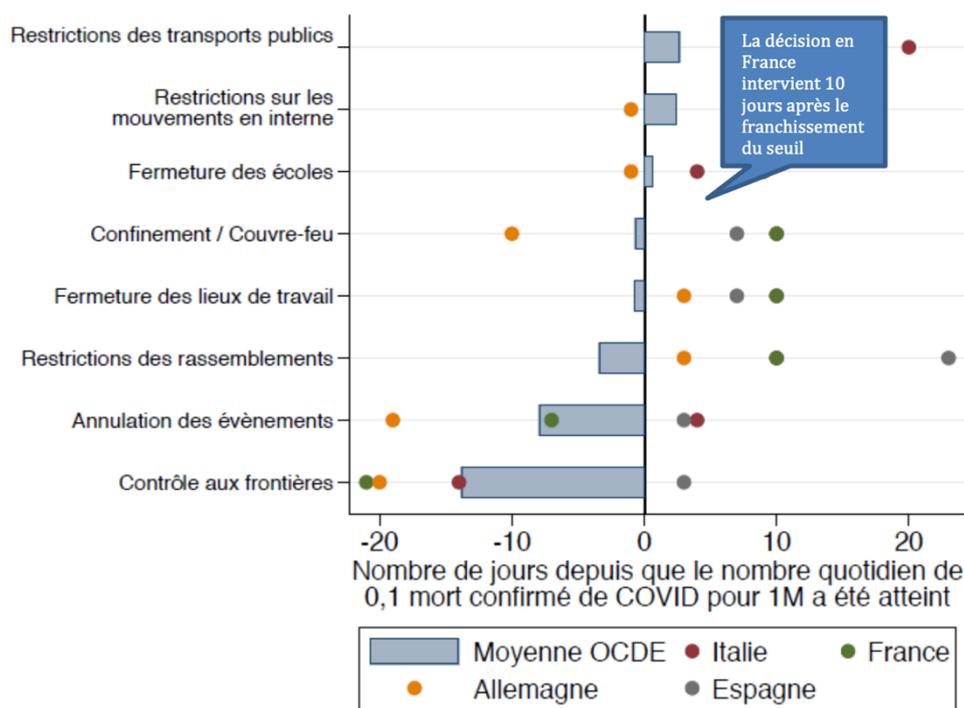


Figure 19 - Comparaison des dates de réduction des déplacements en France, de quelques pays européens et de la moyenne de l'OCDE en fonction d'un seuil de décès dans la population

Les pays de l'OCDE ont pris en moyenne cette décision au moment où le seuil des 0,1 décès pour 1 millions d'habitants était franchi, tandis que la France a attendu environ 10 jours après ce seuil pour annoncer le gouvernement de la population (50).

Au vu de ces données, ainsi que de l'état de la tension hospitalière, nous pouvons raisonnablement penser que la prise de la décision du confinement aurait pu intervenir plus tôt. Elle aurait certainement permis d'écraser la courbe de l'épidémie plus tôt, évitant ainsi des décès supplémentaires et une tension hospitalière majeure.

Néanmoins, derrière l'analyse des chiffres purement sanitaire, il faut replacer les événements dans son contexte sociale et politique. La crise intervient en effet après des périodes de contestations sociales importantes notamment marquées par la crise des « gilets jaunes » ou le début de la réforme des retraites. La confiance dans le gouvernement est alors faible (autour de 30%) (58). Nous pouvons donc supposer que les décisions prises en souffrent.

ii. Gestion hospitalière de la crise

La gestion de la crise dans sa partie hospitalière nécessite d'être étudiée sous différents aspects. En effet, au cours de cette première vague, une charge importante a pesé sur les structures de soin dont l'hôpital. Pour comprendre la gestion de la crise, il est nécessaire de se pencher sur l'organisation des soins en France dans son fonctionnement normal.

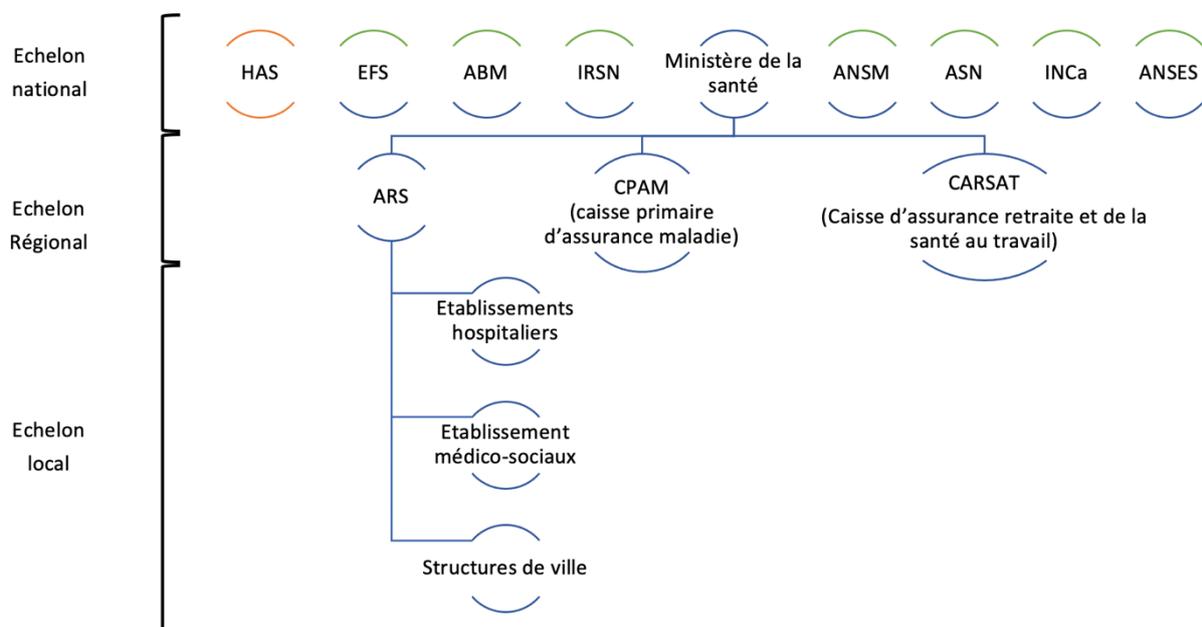


Figure 20 - Organisation simplifiée du système de soin en France
(En orange : Instance indépendante. En vert : Agence apportant leur aide au CORRUSS)

La Figure 20 (64) présente l'organisation du système en France de façon simplifiée. Le ministère de la santé est ainsi chargé de la politique de santé et représente l'échelon nationale (65). Ses missions consistent :

- A mettre en place des politiques de santé publique, de veille et de sécurité sanitaire ;
- La gestion de la répartition et de l'offre de soin au niveau national ainsi que de la formation des professionnels de santé ;
- L'aide financière aux structures de soin ainsi que la gestion des tarifs des actes de soins.

A ce niveau, nous retrouvons aussi diverses agences ayant des missions de sécurité sanitaire sous tutelle ou non du ministère en charge de la santé. Ainsi, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) s'intéresse aux médicaments ainsi qu'aux dispositifs médicaux tandis que la Haute Autorité de Santé (HAS), organisme indépendant, a pour missions d'aider et d'éclairer les acteurs politiques sur les décisions qu'ils prennent. Santé Publique France quant à elle est une agence de santé publique intervenant dans la mise en place de politique de plan de santé publique en France. Elle réalise aussi des enquêtes de santé publique au sein de la population française. Enfin, l'agence intervient en cas de crise sanitaire notamment dans la gestion des stocks de produits (66). L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est une agence scientifique indépendante qui intervient sur des missions de recherche et d'évaluation des risques dans le domaine de la santé humaine animale et végétale. Elle apporte son soutien aux autorités en évaluant les risques sanitaires encourus par la population (67).

Le ministère de la santé est représenté au niveau régional au travers des Agences Régionales de Santé (ARS). La mission principale de ces dernières est d'adapter les orientations de la politique nationale de santé aux spécificités régionales. Leurs missions sont mentionnées sur le Portail des Agences Régionales de Santé (68), et s'orientent principalement vers le pilotage de la politique de santé publique en région et la régulation de l'offre de santé aussi bien dans le secteur hospitalier que libéral, en intégrant aussi bien le volet organisationnel que financier.

Lors de la gestion de la crise, un Centre Interministériel de Crise (CIC) a été créé. Ce centre avait pour mission d'assurer la prise de décision opérationnelle au niveau national, tandis que la gestion de la crise au niveau territorial a été confié aux ARS, bien que les celles-ci ne soient pas amenées, dans leurs missions premières, à prendre ce type de décision (commande de masque, ouverture de centre de dépistage...). Il a donc fallu un temps d'adaptation à ses entités pour pouvoir assurer pleinement ces missions. De plus, comme indiqué par les différents rapports d'évaluation de la gestion de la crise, les ARS présentent une centralisation importante au sein de leurs régions respectives. Celle-ci a naturellement entraîné une mauvaise connaissance des problématiques du terrain et un sentiment d'éloignement de ces instances qui aurait pu être compensé par une présence plus importante à un niveau local. Enfin, de manière globale, les ARS ont aussi souhaité rester maître des informations et n'ont pas transmis de manière systématique les informations à leurs dispositions dans un contexte

où ce partage de l'information était d'une importance capitale pour permettre une réponse rapide (69). Malgré cela, les ARS ont aussi effectué un travail important sur elles-mêmes et en faveur des structures de soin qui a permis de jouer un rôle dans cette crise.

Pour pallier les lacunes organisationnelles au niveau régional et face à la flambée épidémique, les structures hospitalières ont dû réagir rapidement, se réorganiser et se mobiliser face à la crise. La gestion de crise au sein des hôpitaux passe par le plan ORSAN-REB. Celui-ci repose sur la création au sein des structures de soin d'une Cellule de Crise Hospitalière (CCH) et sur deux niveaux d'alerte :

- Niveau 1 ou « Plan de Mobilisation Interne », qui correspond à un niveau d'alerte enclenché pour gérer des tensions hospitalières ne remettant pas en cause le fonctionnement normal de l'hôpital ;
- Niveau 2 ou « Plan Blanc », qui correspond à un niveau d'alerte permettant de mobiliser toute ressources nécessaires pour gérer une crise sanitaire exceptionnelle avec un impact majeur.

Le Niveau 1 « Plan de Mobilisation Interne » du Plan ORSAN-REB a été déclenché le 14 février 2020, tandis qu'il faut attendre le 12 mars 2020 pour que le Niveau 2 ou « Plan Blanc » le soit à son tour ; ce second niveau est le seul qui permet aux hôpitaux de déprogrammer les actes médicaux jugés non urgents.

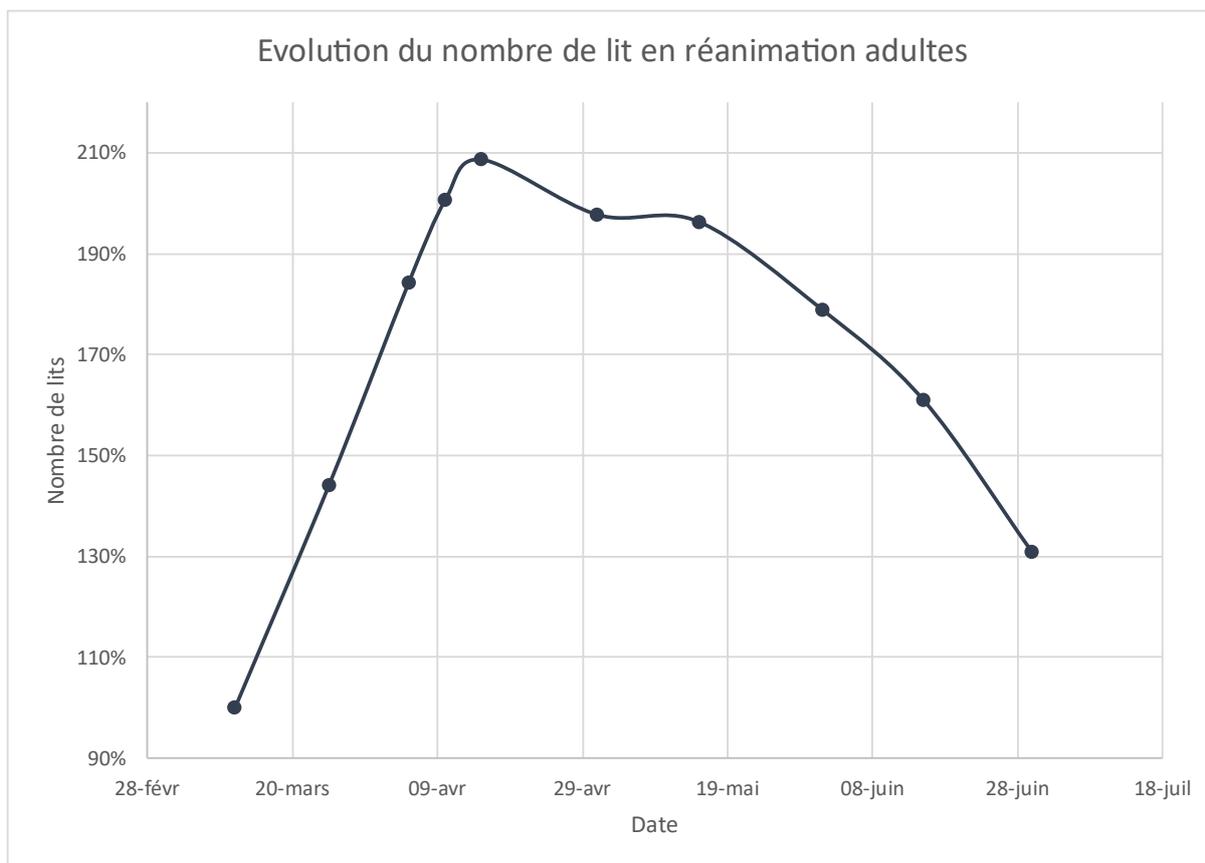


Figure 21 - Évolution du nombre de lits de réanimation (100% = 5130 lits)

Un des exemples de la réactivité des hôpitaux dans la gestion de la crise est l'évolution du nombre de places disponibles en réanimation. En effet, comme présenté par la Figure 21 (57), à partir du déclenchement du Plan Blanc, il est possible de constater une augmentation rapide et importante de la capacité en réanimation au niveau national. Ainsi, le nombre de places disponibles passe d'environ 5000 lits (100%) à plus de 10 000 lits au plus fort de la crise de la première vague (57)

Malgré un doublement des capacités des services de réanimation, la saturation de ces services n'a été évité dans certaine région que grâce au transfert de patients vers d'autres établissements de santé. Ces transferts de patients, au nombre de 660 durant la première vague, est un des événements marquants de cette première vague. En effet, elle démontre de la mobilisation de l'ensemble des acteurs des services de santé, mais aussi des services support parallèles, telle que les compagnies aériennes ou encore les compagnies ferroviaires

(SNCF). Ces transferts de patients démontrent aussi de la solidarité européenne avec le transfert de patient à l'étranger, notamment en Allemagne (58).

Le rapport de la mission indépendante mentionne aussi la grande adaptation et la grande mobilité des personnels hospitaliers (58). En effet, plus de 900 professionnels de santé sont venus en renfort du personnel hospitalier dans la région Grand-Est.

D'autres paramètres ont aussi permis d'avoir une gestion efficace de la crise dans son volet médical. Ainsi, la lutte contre une crise majeure et inédite a donné un but commun à l'ensemble du personnel hospitalier, tant au niveau administratif qu'au niveau de la santé. En ce sens, les professionnels de santé ont été débarrassés de certaines contraintes administratives pour se consacrer pleinement à leur activité. Dans le même temps, le support administratif s'est montré plus réactif permettant une accélération des procédures. Enfin l'un des derniers points ayant permis cette réussite dans la traversée de la crise est le déblocage des fonds pour permettre aux hôpitaux de s'équiper ou d'engager de nouvelles ressources. Un exemple de ce dégagement de ressources financières, correspondant à la déclinaison hospitalière du « quoi qu'il en coûte », est l'achat de respirateurs pour équiper les services de réanimations. Durant la première vague, environ 10 000 respirateurs ont été acquis pour une somme d'environ 63,5 millions d'euros. Cette gestion de la crise a ainsi permis « *[au] système français [de ne] pas [manquer] de lits disponibles de façon globale dans le contexte de la crise de mars à mai 2020 puisqu'en permanence étaient disponibles entre 1 000 et 2 000 lits sur le territoire* » (57).

Malgré cette réussite globale, des points auraient pu permettre une meilleure gestion de la crise. Ainsi, le rapport de la mission indépendante et celui du Sénat s'accordent notamment sur la place accordée à la médecine libérale dans la crise (57,58).

Ainsi, dès le début de la pandémie, le secteur de la médecine libérale est relégué au second plan. En effet, du fait des spécificités de la maladie et du besoin en réanimation pour certains patients, la prise en charge des patients est dans un premier temps confiée aux services hospitaliers et d'urgence. Dans un premier temps, ces structures évaluent l'état du patient et décident de la prise en charge à suivre. Par la suite, et à partir du 14 mars 2020, les consignes

sont modifiées et incitent la population à la consultation de médecins libéraux. Cependant, ce changement de doctrine met du temps à diffuser au sein de la population.

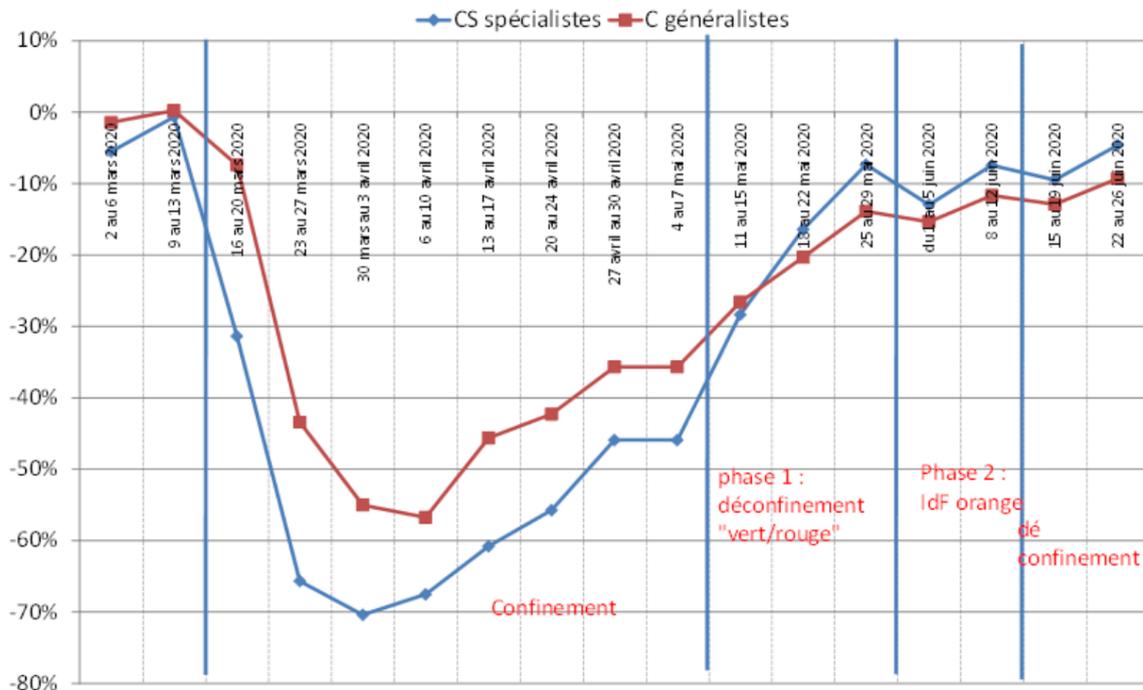


Figure 22 - Évolution des consultations de spécialiste et de médecin généraliste

Comme le montre la Figure 22 (57), au cours des trois premières semaines du confinement, une diminution importante des consultations de médecine de ville est à noter (généraliste ou spécialiste) (57). Ce n'est qu'à l'issue de ces trois semaines que les patients reviennent peu à peu vers ces professionnels de santé. Cette baisse de la consultation des médecins libéraux, favorisant le recours au SAMU, a mécaniquement entraîné une augmentation de la charge de ce type de service, que ce soit au niveau des centres d'appels ou physiquement, dans les hôpitaux (57).

Enfin, les démarches ayant eu pour but de capitaliser sur la ressource des médecins libéraux sont des actions prises au niveau local. L'un des exemples les plus représentatifs correspond aux « covidromes ». Ces structures apparues au plus fort de la crise ont permis d'accueillir des patients présentant des symptômes évocateurs de la COVID-19 et de faire une pré-orientation de ceux-ci. Elles ont ainsi permis de désengorger les services hospitaliers. Ces « covidromes » ont été mis en place avec le soutien des communes, ainsi que des ARS. Néanmoins, le déploiement de ces « covidromes » n'a pas été uniforme sur l'ensemble du territoire. Ainsi,

du fait de l'absence de consignes au niveau national, la rémunération des actes ou la création même de ces structures ont été remises en cause dans un certain nombre d'endroits, conduisant même jusqu'à la fermeture en cas extrêmes. Cette charge de travail absorbée par les « covidromes » a donc alors été mécaniquement reportée sur les services hospitaliers (57).

En conclusion, la mobilisation des différents acteurs des services de santé ont permis de pallier les problèmes d'organisation. Problèmes d'organisation des systèmes informatisés, retard dans le déclenchement du confinement ou encore divergence entre le niveau national et le niveau territorial sont autant de problématiques qui ont marqué cette première vague de la COVID-19. Néanmoins, l'objectif commun a conduit à un travail synergique au sein de hôpitaux et avec les acteurs locaux (communes, ARS) et permettant ainsi de surpasser la vague épidémique. Cependant, cette réussite n'a été possible qu'au prix de la déprogrammation de soin concernant d'autres pathologies.

iii. Impact des déprogrammations sur la santé publique

L'augmentation des cas de COVID-19 en période pré-confinement et pendant le confinement a entraîné une augmentation du niveau d'alerte, ainsi que des déprogrammations de plus en plus fréquentes pour éviter une saturation du système hospitalier. Ainsi, les consignes sont les suivantes (57) :

- Le 10 mars : « *Incitation, en anticipation, à la déprogrammation dans les établissements de certaines activités chirurgicales afin de libérer des capacités de lits de réanimation* » (MINSANTE/CORRUSS n° 2020_25).
- Le 12 mars : « *Déprogrammer sans délai toutes les interventions chirurgicales non urgentes nécessitant un recours à la réanimation post-opératoire ou à la surveillance continue, en ayant une attention particulière aux patients suivis en cancérologie* » (MINSANTE/CORRUSS n° 2020_27).
- Le 16 mars : « *déprogrammation de toute activité chirurgicale ou médicale non urgente, et sans préjudice de perte de chance pour les patients* » (MINSANTE n° 2020_29).

Le but de ces déprogrammations est, entre-autre, d'augmenter les capacités de réanimation disponibles, ainsi que de libérer le personnel compétent, pour accueillir éventuellement des patients atteints de la COVID-19.

Ce contexte de déprogrammation et de focalisation de l'activité de santé hospitalière sur une seule pathologie a, de fait, entraîné une non-prise en charge d'autres pathologies. En effet, les patients n'ont pas voulu déranger le personnel soignant, ont eu peur d'être contaminé en se rendant dans les services de soins ou encore ont suivi les recommandations des autorités de santé incitant à « rester chez nous ». Ainsi, les interventions qualifiées de non-urgentes, ont pu avoir des conséquences sur la santé à long terme des patients. Par exemple, les pathologies oncologiques et leurs traitements ont pu être impactés dans certain cas. Les chiffres du rapport sénatorial (57) indique ainsi que le nombre d'opérations chirurgicales non réalisées durant la période mars-juillet 2020 s'élève à 32 100, soit une diminution de 20% par rapport à 2019. De plus, les traitements de chimiothérapie ont été réduits eux aussi de 3,2% sur le premier semestre 2020.

Enfin, la médiatisation et la focalisation de l'attention sur la COVID-19 a conduit à la négligence ou à la sous-estimation par les populations de leur état de santé par comparaison avec le contexte sanitaire. Ainsi, les pathologies nécessitant des soins d'urgence tels que les infarctus ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont connus une diminution de prise en charge, respectivement de 17% et 24% durant la période du confinement. Bien que cette diminution ne puisse être totalement due au confinement, ces chiffres rendent compte d'une diminution du recours aux dispositifs d'urgence durant cette période singulière (57).

Le confinement et les décisions prises en lien avec le système de santé ont donc eu des conséquences sur la prise en charge des patients. L'évaluation de ces conséquences est pour l'heure difficile, mais va se révéler nécessaire dans les années à venir. En complément, la fin de la première vague n'est pas synonyme d'un retour à la normal. Il est ainsi nécessaire de faire le bilan des déprogrammations pour permettre aux patients reprendre leurs parcours de santé et aux hôpitaux de gérer cette charge de travail. En effet, il est possible de repousser de quelques semaines ou mois certaines interventions, mais une prise en charge conforme aux protocoles de soins en vigueur est nécessaire éviter des pertes de chances aux patients.

4.1.3.2. *Impact et gestion économique*

Le premier volet de la gestion de la crise épidémique est évidemment sanitaire et nous avons pu voir, au cours des chapitres précédents, ses réussites et ses axes d'améliorations. Néanmoins, l'autre facette de cette crise sanitaire est la gestion de la crise économique. En effet, le confinement a entraîné un arrêt majeur des activités économiques en France. Les secteurs touchés sont nombreux. Le tourisme, l'un des secteurs les plus porteurs en France a été lourdement impacté par la fermeture des frontières nationales et celles d'autres pays. La baisse de la mobilité a ralenti d'autant plus l'activité économique du pays.

Ce ralentissement de l'économie peut ainsi être mesuré de différentes manières. Le produit intérieur brut (PIB) est l'indicateur qui permet d'étudier la diminution de cette activité. Cependant l'étude seule de cet indicateur ne permet pas forcément d'appréhender les impacts de la crise sur l'économie. Deux éléments peuvent permettre de contextualiser le PIB : le nombre de cas de COVID-19 dans le pays, mais aussi la baisse de mobilité des personnes. Ces deux indicateurs sont repris dans le rapport de la mission indépendante (57), ainsi que dans une note du Conseil d'Analyse Économique (CEA) (70), cabinet indépendant rendant des analyses économiques pour le gouvernement.

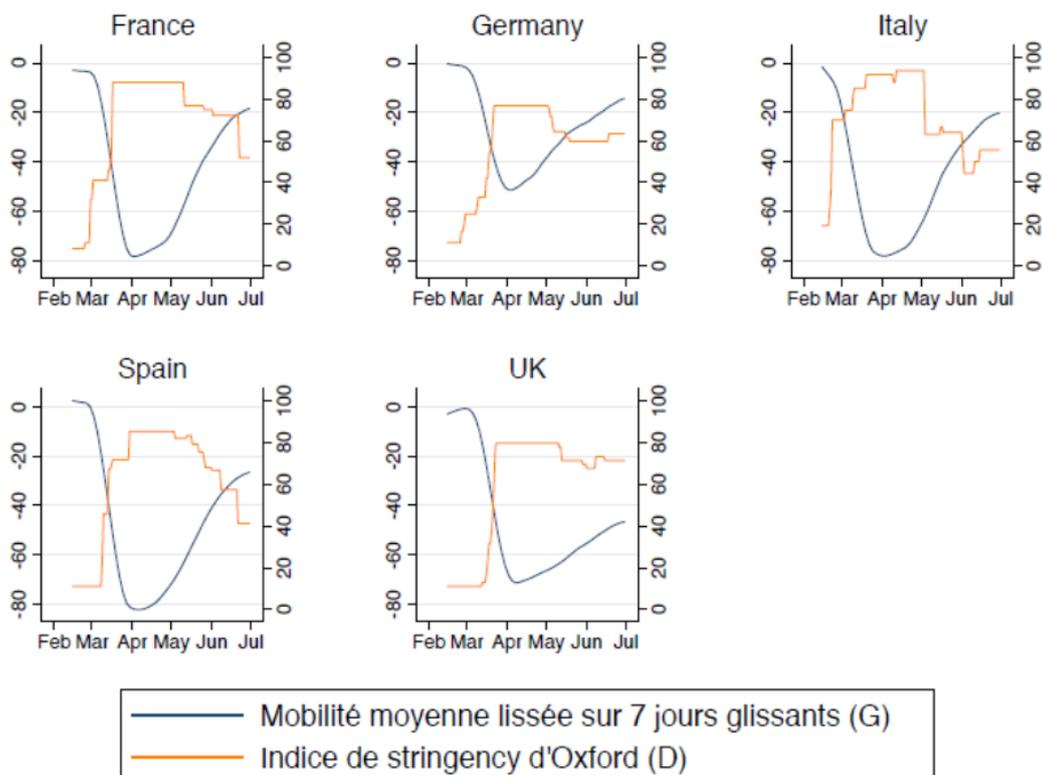


Figure 23 - Évolution de la mobilité en fonction des mesures de restrictions (l'indice « Stringency » est un indicateur des restrictions de mobilités induites par les mesures gouvernementale (voir note 1)

Ainsi, l'analyse des Figure 23¹ (58) et Figure 24 (70) est complémentaire. La première nous permet de mesurer la perte de mobilité engendrée par les mesures prises par les différents gouvernements. Nous pouvons alors constater que, mise à part l'Allemagne, la mobilité a été réduite de manière importante dans les pays européens. Cette diminution de la mobilité est directement corrélée aux mesures de restriction des mobilités imposées dans les différents pays. De plus, ces restrictions de mobilité sont en grande majorité la conséquence d'une importante vague épidémique dans les pays en question.

Ces éléments sont en parti repris dans la Figure 24. Dans celle-ci, nous pouvons observer que la diminution du PIB est impactée par le taux de mortalité dans le pays. Nous pouvons ainsi distinguer deux types de pays, ceux ayant une faible mortalité (autour de 100 décès par

1 L'indice de Stringency est un indice basé sur la mesure de 9 indicateurs comprenant : la fermeture des écoles, la fermeture des lieux de travail, la restriction des événements publics, la restriction de rassemblement, la fermeture des transports publics, les mesures de confinements, les campagnes d'informations, les restrictions de mouvement national et les restrictions de déplacement à l'étranger. Un score sur 100 est appliqué à chacun de ces indicateurs et une moyenne est réalisée. (71)

millions d'habitants) présentant des variations relativement faibles du PIB centrées autour de -5% avec des variations allant d'environ 0% à environ -12%.

A l'inverse, nous trouvons un deuxième type de pays avec une forte mortalité et des variations de PIB important. En effet, plus la mortalité augmente et plus le PIB subit des variations négatives importantes. Ainsi, la France, l'Italie, l'Espagne ou encore la Grande-Bretagne, pays fortement impactés par la première vague et ayant imposé des contraintes importantes en termes de mobilité, ont aussi subit une diminution située entre 12% et 15% de leurs PIB.

Le cas de la Suède pourrait laisser à penser que cette corrélation n'est pas fiable, le pays présentant un fort taux de mortalité, mais un PIB diminuant peu en comparaison avec ses voisins européens. Néanmoins, il faut savoir que la Suède a adopté une stratégie moins contraignante en matière de mobilité pour ses habitants.

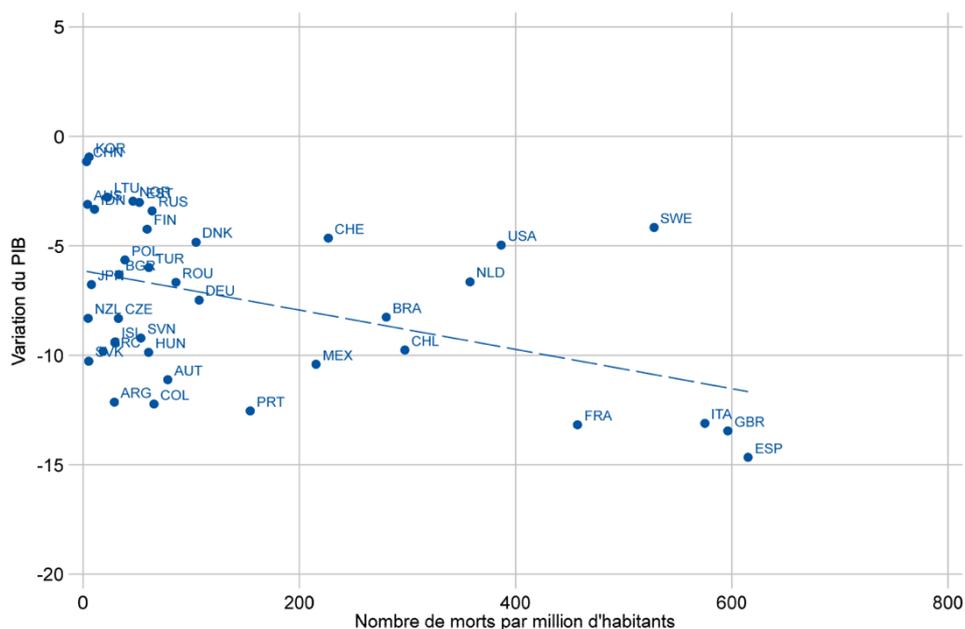


Figure 24 – Évolution du PIB en fonction du nombre de morts du COVID-19 (par million)

En France, l'impact de cette crise sanitaire sur la chute du PIB et la baisse d'activité économique a rapidement été compensé par un soutien fort de l'État. Comme indiqué précédemment, la crise s'est notamment manifesté par une baisse de l'activité des entreprises, induite par la restriction de la mobilité imposée par les mesures gouvernementales.

Une baisse de l'activité au sein d'une entreprise est synonyme de diminution de revenus et est généralement compensée par une baisse de la masse salariale. Pour préserver l'emploi ainsi que le tissu économique national, l'État est donc intervenu par le biais du « Quoi qu'il en coûte ». Ce terme regroupe un ensemble de mesures de soutien à l'économie sans tenir compte des dépenses à engager. En ce sens, différentes mesures ont été prises. Ainsi, l'une des mesures phare a été la prise en charge de la totalité du salaire des employés en chômage partiel. Ce dispositif a eu pour effet de préserver l'emploi au sein des entreprises. Pour celles-ci, l'État français a pris des mesures en leur faveur, comme exemples la création de prêts garantis par l'État, le report ou encore l'exonération de certaines charges qui ont permis aux entreprises de survivre à la crise.

Par ailleurs, les dépenses de santé ont été couvertes par la Sécurité Sociale, ainsi que par les complémentaires santé. La France présente un des systèmes avec la meilleure couverture santé en Europe, avec 96% de couverture des dépenses des soins hospitaliers, 78% des dépenses des soins de villes et 81% des dépenses en médicament. De plus, la France est la première nation en terme de taux de couverture par des complémentaires de santé (95,5%) (58).

Ce soutien à l'économie a été supporté par l'Union européenne qui a su réagir rapidement et mettre en place les outils nécessaires, comme par exemple la mutualisation de la dette, mais aussi par un assouplissement des règles budgétaires en vigueur avant la crise (72).

4.1.3.3. De l'importance des savoirs dans la gestion d'une crise

La réaction des différents pays européens et l'efficacité des mesures prises est intéressants à étudier. En effet, au cours de l'histoire moderne, les crises économiques ont été nombreuses. Lors de ces crises, différentes approches et différentes actions ont été mises en place par les différents pays. Cette expérience a donc permis de construire des plans d'action exploitant les mesures les plus efficaces.

A contrario, une épidémie est dépendante de l'agent pathogène à son origine. Même si les épidémies suivent un certain modèle, la méconnaissance scientifique en début de propagation d'un virus ou d'une bactérie entraîne de lourdes conséquences dans la maîtrise de celles-ci. Les mesures prises pour endiguer la propagation des épidémies comprend donc une part

aléatoire qui peut avoir de lourdes conséquences à différents niveaux, aussi bien sanitaires, qu'économiques et/ou sociétaux.

La connaissance, la préparation et la maîtrise des actions menées sont des paramètres majeurs dans toutes gestions de crise, dans la phase initiale comme dans les suivantes. Les enseignements de la première vague ont donc une importance considérable au moment de la sortie du confinement intervenant à partir du 11 mai 2020.

4.1.4. Le contrôle de l'épidémie : enjeu à court et moyen terme

4.1.4.1. *Stratégie lors du déconfinement : « Tester, tracer, isoler »*

Le reflux de la première vague conduit le gouvernement à entrer dans une phase de levée des restrictions de mobilité. Ce déconfinement se fait progressivement par une levée des verrous. La première partie de la levée des mesures contraignantes débute le 11 mai 2020. A partir de cette date, les écoles sont ouvertes, ainsi que les commerces. Les salariés peuvent retourner sur leurs sites de travail, tout en maintenant au maximum le télétravail qui reste encouragé. La limite de déplacement dans un rayon de 100 kms est aussi annulée. Avec le déconfinement progressif du pays, dont la deuxième phase a eu lieu le 2 juin 2020, les interactions sociales sont amenées à se multiplier et donc la circulation du virus à diminuer. L'objectif de l'État est donc de maintenir les contaminations à un niveau bas tant pour des raisons sanitaires qu'économiques (58).

La dynamique des épidémies, ainsi que l'étude des actions prises au niveau national, mais aussi européen et international ont permis d'avoir un aperçu de la conduite à tenir en sortie de confinement. En effet, celui-ci a permis de réduire le nombre de contamination quotidienne (environ 50 cas pour un million d'habitants au 17 mai 2020) et le nombre de personnes hospitalisées. Cet état de fait est propice à la stratégie que veut mettre en place le gouvernement français et qui est définie par trois mots : « Tester, alerter, protéger » (57). Comme son nom l'indique, cette stratégie mise sur un nombre de tests important de la population avec des objectifs chiffrés et fixés à 700 000 tests par semaine. Les personnes testées positives doivent alors s'isoler pour éviter toute propagation du virus.

Il est alors intéressant de décomposer cette stratégie pour mieux comprendre son fonctionnement et les problèmes qui en ont parfois découlé. La première partie de cette

stratégie correspond à la partie de dépistage par le biais des tests. Au sortir du confinement, la capacité à tester a été augmentée significativement, contrairement à la période précédant le premier confinement. De plus, des systèmes d'information ont été créés pour recenser et centraliser les déclarations des nouveaux cas positifs (systèmes SI-DEP).

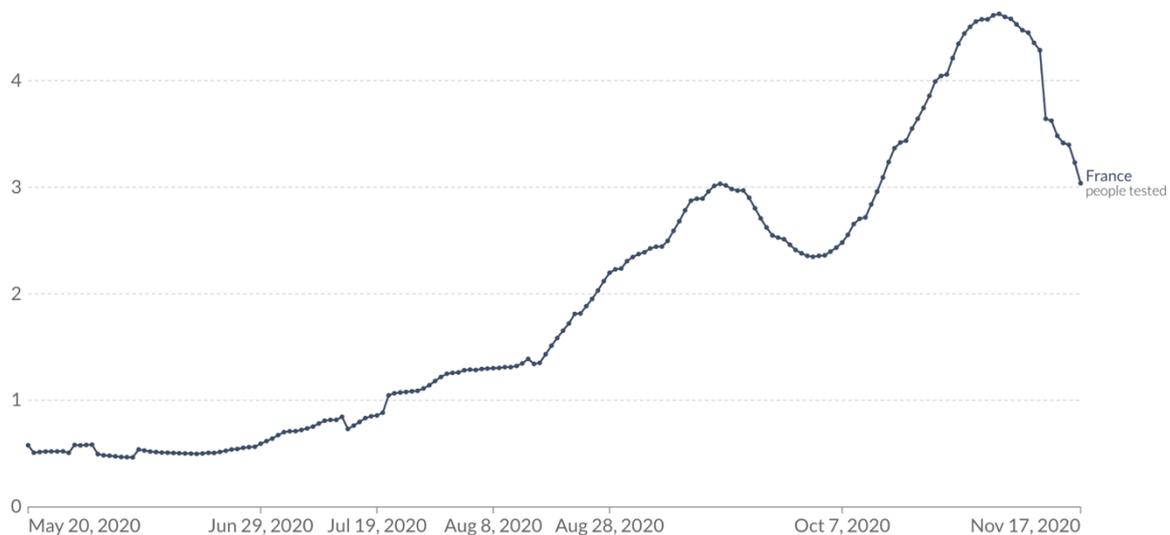


Figure 25 - Nombre de tests réalisés pour 1000 habitants sur 7 jours glissants

Comme le montre la Figure 25 (62), le nombre de tests réalisés augmente rapidement à la sortie du confinement passant de moins de 1 test pour 1000 habitants à plus de 4 tests pour 1000 habitants avant le 31 octobre 2020, date du deuxième confinement.

La campagne de test est donc un succès en termes de nombre de test réalisés. Néanmoins, ce facteur seul n'est pas un bon indicateur du suivi et de la maîtrise de l'épidémie. En effet, plusieurs éléments sont à prendre en compte tel que le délai de rendu des résultats des tests, ainsi que les actions mises en place avant, pendant et après la réalisation du test.

Concernant le délai de rendu des résultats, celui-ci a un impact décisif sur les chaînes de contamination. Un résultat rendu rapidement permet d'isoler rapidement la personne ainsi que les cas contacts qui lui sont associés. En France, ce délai est alors relativement long avec moins de 40% des résultats rendus en moins de 24 heures au plus fort de la demande (septembre à octobre 2020) (73).

Les actions mises en place autour du test prennent en compte plusieurs points. Tout d'abord, lors d'une suspicion de contamination, les personnes doivent prendre conscience de la nécessité de se faire tester et de s'isoler avant d'obtenir le résultat du test pour éviter la

transmission de la maladie. Cette action doit être promue par les pouvoirs publics, mais elle est dépendante de la volonté et de l'implication des personnes concernées. Ainsi, le Conseil scientifique estime à 50% le nombre de cas de COVID-19 détecté par rapport au nombre de cas réel dans la population en septembre 2020 (58). Ce faible chiffre est dû à la stratégie déployée en France avec des tests réalisés à la demande des patients, mais aussi aux cas asymptomatiques ou paucisymptomatiques.

A la suite de test positif, l'objectif des services de santé est de tracer les personnes ayant pu entrer en contact avec le patient. Ce travail est nécessaire pour casser les chaînes de contamination et, encore une fois, réduire la propagation de la maladie. Pour diverses raisons, ce traçage se révèle inefficace, avec seulement 27% de cas-contact connus pour les nouveaux cas positifs (58).

Les tests et le traçage ne sont pas les seuls moyens de surveillance ou de prévention de l'épidémie. Ainsi, le maintien des gestes barrières est primordial dans une maladie telle que la COVID-19 pour éviter sa propagation. Malgré cet état de fait et la communication à ce sujet, le respect des gestes barrières a rapidement diminué à la sortie du confinement. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 26 (74), les gestes barrières telle que la réduction des réunions ou encore la réduction des contacts avec les personnes (serrage de main, embrassade ...) ont largement diminué. Dans le même temps, le port du masque a largement augmenté entre les deux confinements, du fait de sa disponibilité, ainsi que par les obligations de port dans les lieux de travail, dans les commerces et dans les transports (74).

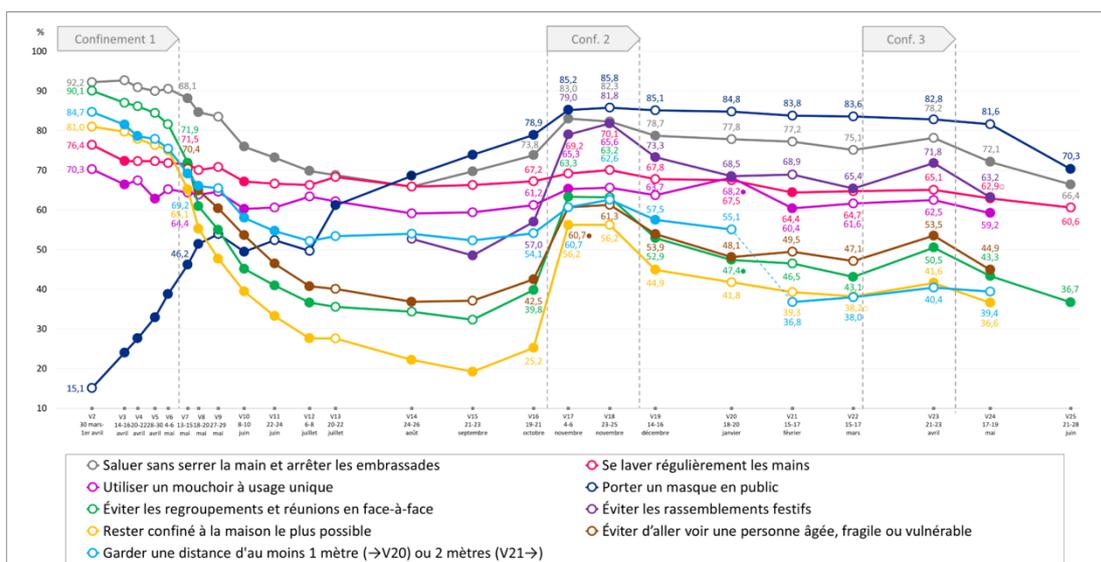


Figure 26 - Évolution de l'adhésion aux gestes-barrières

4.1.4.2. *En support aux tests, le développement d'outils complémentaires*

En plus des indicateurs et moyens de surveillance connus du grand public, d'autres moyens de suivi de l'épidémie ont été développés par les autorités sanitaires et se sont révélés pertinents. C'est notamment le cas du réseau OBEPINE (75). Ce réseau composé d'équipes d'experts répartis en France a mis au point un système de surveillance de l'épidémie en quantifiant la teneur en génome viral du SARS-Cov-2 dans les eaux usées. Ce mode de surveillance présente plusieurs avantages dont le plus important est l'universalité de celui-ci. En effet, les tests classiques sont soumis à plusieurs facteurs dont la volonté de la personne de se faire tester, la quantité de tests disponibles et/ou la présence de symptômes chez le patient. Dans le cas du suivi des eaux usées, ces limites sont éliminées.

Enfin, ce mode de surveillance est prédictif dans le cas de la COVID-19. En effet, le décalage entre la période de contamination d'un patient et le déclenchement des symptômes est une fenêtre durant laquelle la maladie est silencieuse. C'est en partie cette fenêtre qui est à l'origine de la difficulté à maîtriser cette épidémie.

L'analyse des eaux usées en revanche ne souffre pas de ce problème. Les prélèvements sont réalisés suivant une fréquence définie et permettent un suivi de l'évolution de l'épidémie indépendant des caractéristiques de la maladie. Les auteurs de l'étude réalisée par le Réseau OBEPINE indiquent que la circulation plus active du virus en Île-de-France a été détectée en juin, alors que l'augmentation des cas positifs n'a été détectée que fin juillet par le biais des tests classiques (75). Ce mode de suivi de l'épidémie présente donc des avantages, mais ne peut pas être utilisé seul. En effet, la force de cette technique est aussi sa faiblesse. Les analyses réalisées ne permettent pas d'identifier les personnes porteuses de la maladie. Elles permettent seulement une cartographie globale de l'épidémie, en fonction des quartiers connectés aux stations d'épurations.

4.1.4.3. *Des indicateurs non contraignants*

En France, les mesures mises en place ont permis d'avoir un suivi de l'épidémie et de son évolution. La stratégie « Tester, tracer, isoler », ainsi que les divers réseaux, tels que le réseau OBEPINE, ont permis de surveiller l'épidémie et sa progression.

Néanmoins, l'absence d'un cadre clair précisant la graduation des mesures de restriction en fonction du niveau de circulation du virus a eu des répercussions sur la population à divers niveaux. Ainsi, l'évolution de la circulation du virus n'a pas été accompagnée par une évolution du comportement de la population. De plus, la multiplication des mesures nationales et/ou locales sur des critères non précisément définis a entraîné de la confusion et une non-adhésion aux mesures prises.

Un contre-exemple au modèle français est celui de l'Italie. En effet, un cadre a rapidement été établi. Celui-ci s'appuie sur des indicateurs de suivi de l'épidémie (21 indicateurs) et mesures restrictives regroupés au sein de quatre niveaux d'alerte, comme par exemples le pourcentage de tests positifs, le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, le facteur R ou encore le taux d'occupation des lits hospitaliers. Quatre niveaux d'alertes sont définis : Niveau 1 ou « Risque minimal », Niveau 2 ou « Risque modéré », Niveau 3 ou « Risque élevé » et Niveau 4 ou « Risque très élevé ». A chaque niveau correspond des restrictions. Lors du passage au niveau supérieur, de nouvelles restrictions viennent s'ajouter aux restrictions du niveau précédent. Ces niveaux permettent d'avoir une idée claire des restrictions qui s'appliqueront si ceux-ci sont franchis. La population peut donc s'appuyer sur ces indicateurs pour adapter les comportements et gestes barrières à adopter. De plus, ce modèle ne prend pas en compte la population quand des annonces de restrictions sont appliquées.

4.1.4.4. *Adaptation de la stratégie et restriction de mobilité*

La stratégie proposée en sortie de confinement repose sur des fondements scientifiques promus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mais aussi par l'expérience acquise au niveau national et international. Cette stratégie basée sur un nombre de tests importants a pourtant souffert de différents maux. Tout d'abord, les caractéristiques du virus font que la maladie est difficile à contrôler par un système de tests dépendant de la déclaration du patient. De plus, la diminution des gestes barrières a permis une propagation de l'épidémie.

Enfin, l'absence de consignes claires a conduit à une perte de confiance dans les mesures annoncées et ainsi une réduction de la vigilance de la population.

Ainsi, malgré les différentes actions prises et en l'absence de traitements médicamenteux ou de vaccin, le nombre de cas a continué d'augmenter en France, conduisant le gouvernement à prendre des mesures de restrictions au cours de la deuxième, puis de la troisième vague.

4.1.5. L'arrivée des vaccins

La maîtrise de l'épidémie s'est révélée difficile en France et en Europe. Les pays ont alterné les périodes de réduction des restrictions (lorsque l'épidémie circulait à bas bruit) et l'augmentation de ces restrictions (quand l'épidémie recommençait à se propager). Les différentes mesures en place et l'amélioration de la stratégie de contrôle du virus ont permis d'éviter des confinements stricts des populations, ainsi qu'une mise à l'arrêt de l'économie, mais sans qu'une vie telle que connue en période pré-COVID ne soit réellement possible.

La recherche scientifique n'a pas permis dans un premier temps la découverte de traitements médicamenteux, permettant de réduire la transmission du virus ou encore la prise en charge thérapeutique ciblée. L'un des seuls traitements ayant présenté un intérêt thérapeutique est la dexaméthasone (76) qui a permis de réduire la mortalité des patients atteints de COVID-19 et sous-oxygénothérapie. Néanmoins, comme mentionné ci-dessus, ce traitement est seulement curatif et intervient à un stade avancé de la maladie, ne permettant pas un réel contrôle de celle-ci.

En parallèle des études de repositionnement de traitements médicamenteux, dont nous traiterons dans la dernière partie, de nombreux programmes de recherche se sont concentrés sur la découverte d'un vaccin. Grâce à un travail de recherche et de développement important, et aussi à l'accélération des procédures réglementaires, plusieurs vaccins contre la COVID-19 ont rapidement été mis sur le marché. Le 8 décembre 2020, soit un an après la découverte du virus, Margaret Keenan devient la première personne à recevoir une dose de vaccin contre la COVID-19 ; en France, Mauricette M. reçoit la première injection le 27 décembre 2020 (77). A partir de cette première injection, une course contre la montre est engagée pour vacciner la population (française aussi bien que mondiale) le plus rapidement

possible. Pourtant, et comme nous allons le voir, cette campagne de vaccination ne se fait pas sans heurt.

L'une des premières problématiques à la généralisation de cette vaccination correspond à la volonté des populations de se faire vacciner.

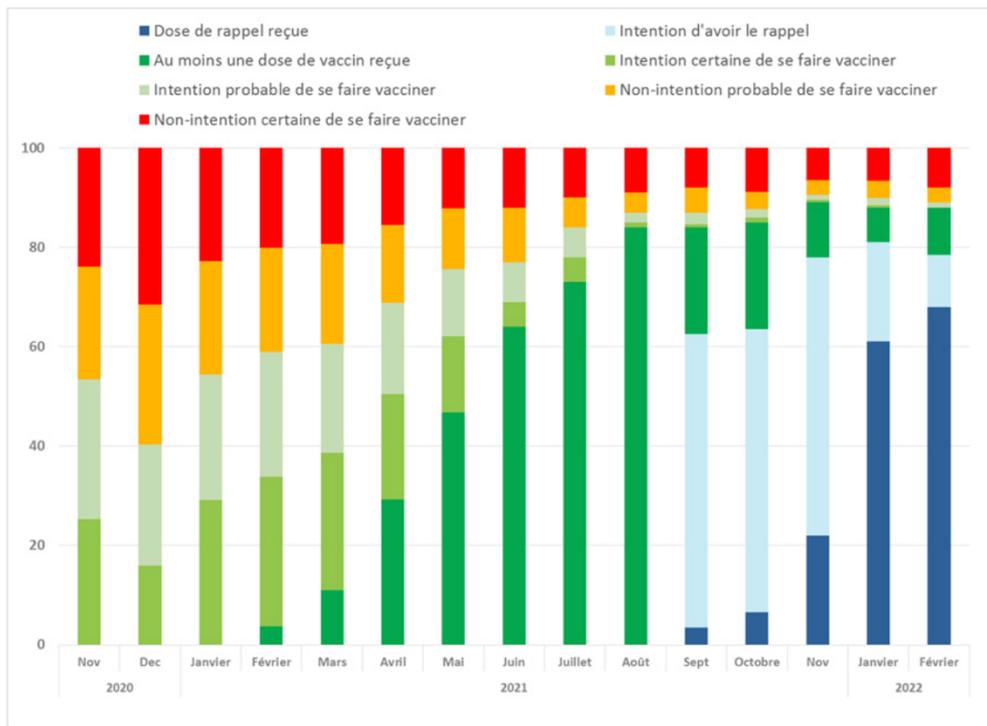


Figure 27 - Évolution de l'intention des populations à se faire vacciner en fonction de la vaccination

Comme le montre la Figure 27 (78), le pourcentage de personnes ayant l'intention de se faire vacciner passe d'un peu plus de 50% de la population en novembre 2020 à environ 40% de la population en décembre 2020 lors de la mise sur le marché des vaccins. Cet état de fait peut-être expliqué par plusieurs facteurs. Tout d'abord, l'expérience de la campagne de vaccination de la grippe H1N1 a laissé des traces dans la population française. De plus, la confiance dans la capacité du gouvernement à gérer la crise (79) s'est régulièrement dégradée au fur et à mesure de l'avancée de la crise. Enfin, une défiance vis-à-vis des vaccins notamment du fait de la rapidité de mise sur le marché de ceux-ci a pu être constatée.

Ces différents facteurs ont conduit, dans un premier temps à une diminution de l'intention des personnes à se faire vacciner. Cette proportion a évolué en fonction de l'avancement de la campagne de vaccination. Cette dernière s'est basée sur des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et s'est organisée de façon séquentielle (58). Il est ainsi possible de diviser cette stratégie en plusieurs phases. La première correspond à la vaccination des

personnes séjournant en EHPAD, des personnes en situation de handicaps hébergées au sein de maisons d'accueil spécialisées (MAS) ou de foyer d'accueils médicalisés, et enfin aux professionnels de santé, aux professionnels exerçant dans des établissements de santé ou médico-sociaux, aux aides à domicile intervenant auprès de personnes vulnérables, et aux sapeurs-pompiers, et aux personnes âgées de 50 ans et plus et/ou atteints de comorbidité(s). Cette stratégie de vaccination a cependant été longue à mettre en place et a été à l'origine de controverse quant à la longueur de celle-ci. En effet, la comparaison avec les autres pays européens, notamment au début de la campagne de vaccination, a entraîné des polémiques quant à l'efficacité de la vaccination. Comme montré par la Figure 28 (62), la campagne de vaccination a démarré de façon plus lente que chez nos voisins européens. Ainsi, au 15 janvier 2021, soit environ 15 jours après le début de la campagne, le nombre d'injection pour 100 habitants est d'un peu plus de 0,5 en France, alors qu'il est compris entre 1 et 2 en Italie, Allemagne et Espagne et d'environ 6 au Royaume-Uni (62).

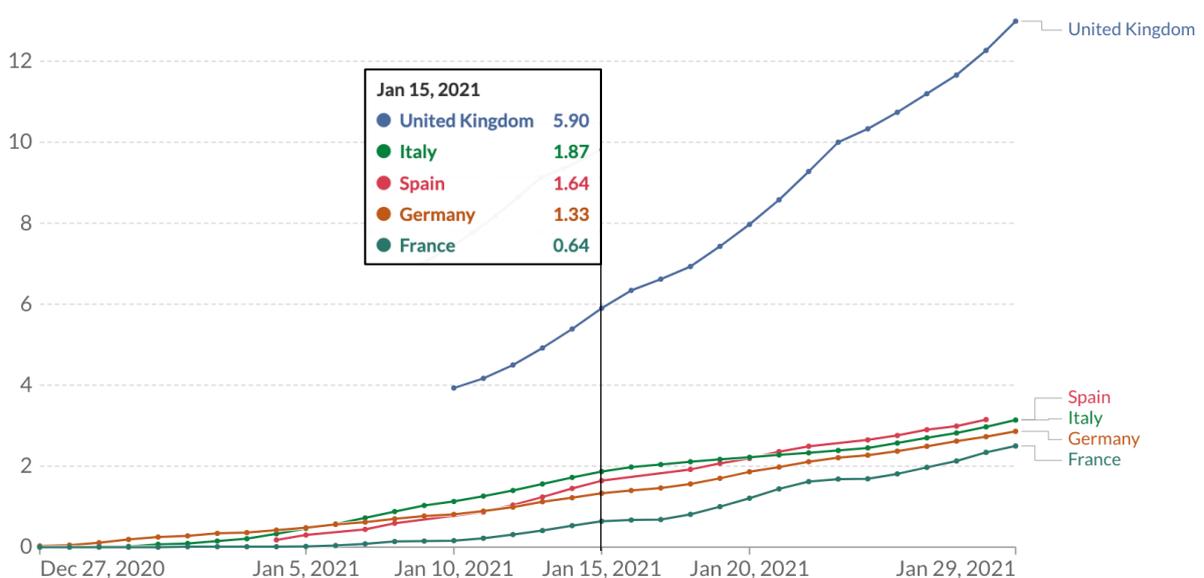


Figure 28 - Évolution de la vaccination en nombre d'injections pour 100 habitants entre décembre 2020 et janvier 2021

En France, le faible nombre de vaccination peut être dû à deux facteurs. Tout d'abord, la vaccination n'est pas totalement acceptée par la population. Le gouvernement doit donc fédérer et convaincre la population de se faire vacciner. En ce sens, des procédures sont mises en place, afin de rassurer les populations ; il est notamment obligatoire d'avoir l'accord du patient de façon écrite avant toutes injections. Ces contraintes feront l'objet de rappels et de précisions comme décrit dans l'avis du Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale du 6

janvier 2021 (80). Le conseil rappelle ainsi que le consentement oral peut ainsi être ajouté au dossier du patient et qu'aucun délai entre la consultation pré-vaccinale et la vaccination n'est requise. Le deuxième élément limitant est lié au nombre de doses disponibles au début de la campagne de vaccination. En effet, les entreprises pharmaceutiques doivent fournir un grand nombre de doses à de nombreux pays et sur un délai très court. Le nombre de doses disponibles en début de campagne de vaccination est cependant faible (Figure 29 (81)). Ces deux éléments combinés, associés à une volonté du gouvernement de débiter la campagne de vaccination progressivement, sont à l'origine de ce lent démarrage. La campagne s'accélère notamment à partir du 18 janvier 2021 avec l'ouverture de la vaccination aux personnes âgées de plus de 75 ans, puis avec l'arrivée de la vaccination en ville (cabinets médicaux en février 2021, puis en pharmacie en mars 2021) (82). Par la suite, la disponibilité importante de doses de vaccin est couplée à l'ouverture progressive de la vaccination à des franges de la populations toujours plus importantes. Ce schéma se base sur une priorisation en fonction de l'âge décroissant et des facteurs de comorbidités. Cet ensemble permet de rejoindre un nombre d'injections quotidiennes similaires à celui observé chez nos voisins européens et d'atteindre une importante couverture vaccinale à la fin de l'année 2021 se situant autour de 80% de personnes vaccinées avec deux doses (83).

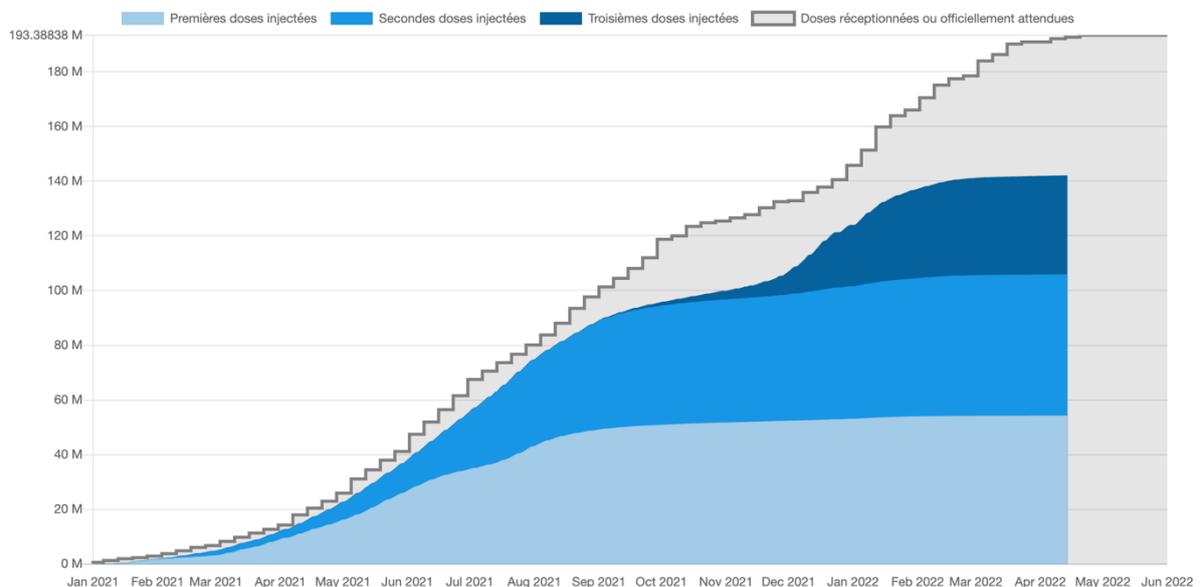


Figure 29 - Évolution des doses de vaccins disponibles en Franc

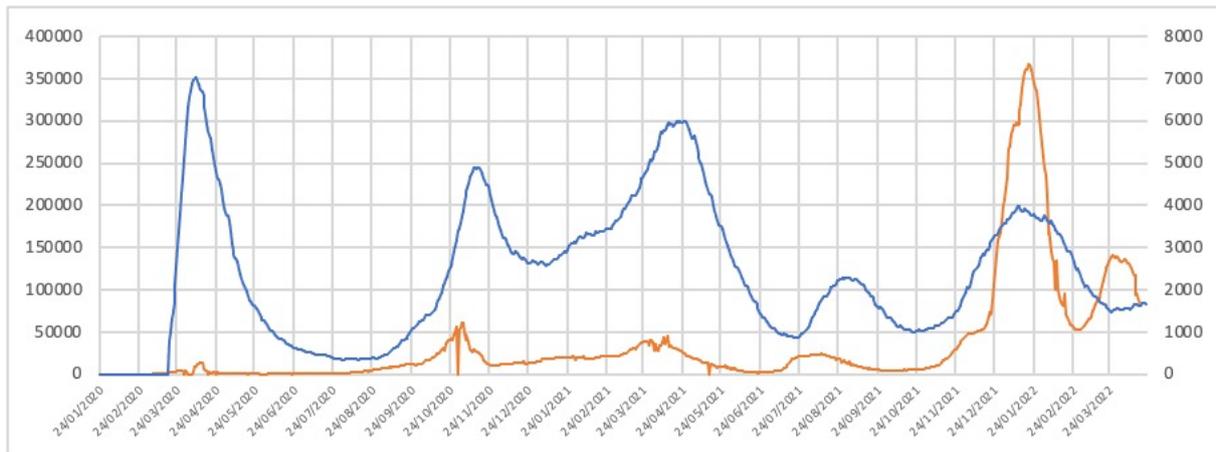


Figure 30 – Superposition de la courbe des nouveaux cas de COVID-19 (en orange ; échelle de gauche ; moyenne sur 7 jours glissants) et celle des personnes en réanimation (en bleu ; échelle de droite)

De plus, cette accélération de la campagne de vaccination s'accompagne d'une part de plus en plus importante d'intention de se faire vacciner dans la population. L'épidémie est donc toujours difficile à contrôler, néanmoins l'afflux de patient dans les services de réanimation a été considérablement réduit grâce aux vaccins.

La vaccination a eu un impact majeur sur l'épidémie. Comme le montre la Figure 30 (62), le nombre de personne en réanimation est autour de 4000 personnes au pics de l'épidémie pour 350 000 nouveaux cas en janvier 2022 tandis que l'on dénombrerait plus de 7000 personnes en réanimation pour 13 000 nouveaux cas en avril 2020, en pleine première vague (63).

Dans tous les cas, l'approche des pouvoirs publics a été marquée par une volonté de revenir à une vie similaire à celle de la période prépandémie. La vaccination a toujours guidé leur démarche, dans une optique de santé communautaire. L'enjeu est maintenant de maintenir un taux d'immunité satisfaisant dans la population, en s'appuyant entre autre sur les injections de rappel ; au 18 avril 2022, le taux de personnes ayant eu leur rappel de vaccin se situe à environ 60% (84).

La campagne de vaccination conduire à l'une des mesures emblématique qui a marqué un retour à une vie « normale » : l'abrogation de l'obligation du port du masque en intérieur le 14 mars 2022.

4.2. Autres stratégies en Europe

La stratégie française de contrôle de l'épidémie reprend les recommandations de l'OMS basées sur le dépistage par le biais de tests, la remontée des chaînes de contaminations et l'isolement des personnes. Cette stratégie a été reprise de manière importante aux niveaux européen et mondial. Néanmoins, des variantes et des spécificités existent pour chaque pays. Dans ce chapitre, nous allons exposer quelques stratégies singulières appliquées dans des pays européens dès le début de l'épidémie.

4.2.1. Estonie : La force du numérique

L'Estonie entre dans l'épidémie à l'hiver 2020 comme la majeure partie des autres pays européens. Elle recense ainsi son premier cas le 27 février et son premier cluster début mars (85). Les autorités publiques mettent alors en place une campagne de dépistage basée sur des tests, ainsi qu'un isolement des personnes contaminées. Cet isolement répond à la doctrine du « 2+2 » qui indique que deux personnes sont autorisées à être ensemble et à deux mètres d'un autre groupe. Le pays se démarque cependant par l'organisation d'un hackathon. Un hackathon est un marathon durant lequel les participants sont appelés à développer des solutions pour répondre à un problème posé et ce, grâce à des outils informatiques. Dans notre cas, le hackathon « Hack the crisis » est organisé de manière dématérialisée avec pour but de développer des outils pour répondre aux enjeux de l'épidémie.

Ainsi, des solutions et des outils de gestion ont pu être apportés en ce début de crise à la suite de cet événement, comme par exemples :

- Création de Koroona kaart, un site internet regroupant des indicateurs de suivi de l'épidémie ;
- Création de Suve, un outil de discussion et d'échange, permettant à l'utilisateur d'obtenir des informations à jour sur les questions régulièrement posées concernant l'épidémie ;
- Diffusion d'un questionnaire en ligne permettant une auto-évaluation et l'obtention de conseils sur les démarches à réaliser ;

- Création d'une application baptisée Covid-help mettant en relation des personnes ayant besoin d'aide et des personnes volontaires.

Ces différents outils informatiques s'intègrent dans un pays possédant une administration très avancée sur le plan numérique. Il est ainsi possible de déclarer ses impôts de façon dématérialisée depuis 2000. Les différentes démarches administratives sont, elles aussi, présentées depuis de nombreuses années sur internet, tel que le vote électronique ou encore la police en ligne.

Cette infrastructure a permis l'implémentation d'outils nouveaux permettant une gestion globale de l'épidémie. Bien que cette numérisation ne permette pas de gérer et contrôler à elle seule la pandémie, elle a sûrement permis une gestion plus harmonisée de celle-ci.

4.2.2. Suède : Une stratégie fondamentalement différente

En Europe, la Suède a fait exception dans la gestion primaire de sa crise. Organisée de façon indépendante par l'Agence de Santé publique, la stratégie contre la COVID-19 est basée sur une lutte à long terme contre le virus (86).

A ce titre, l'Agence, dont les recommandations sont reprises sans modification par le gouvernement, incite les citoyens à la responsabilité. Les mesures sont alors similaires à celles des autres pays : applications des gestes-barrières, isolement si présence de symptômes évocateurs de la COVID-19, limitation des contacts. Néanmoins, aucune contrainte n'est appliquée et le respect de ces mesures est laissé à la libre appréciation des citoyens.

La réflexion à la base de cette stratégie est que le virus est présent dans la durée. Le pays a donc l'obligation de vivre avec celui-ci. Pour limiter l'impact économique, ainsi que dans l'idée de vivre avec le virus, cette stratégie a donc été adoptée. La volonté derrière cette politique, en l'absence de vaccin au début de la pandémie, est alors d'obtenir une immunité collective au sein de la population suédoise. Cette immunité est atteinte lorsqu'environ 70% de la population présente une immunité acquise à la suite d'une infection à la COVID-19.

Cette stratégie de libre circulation du virus est coûteuse. Ainsi, au 27 avril 2020, le nombre de morts par million d'habitants dû à la COVID-19 est de 217 en Suède ; ce chiffre se rapproche

de ceux des pays d'Europe occidentale (France = 350), tandis qu'il est d'environ 35 dans les pays scandinaves, comme la Norvège et la Finlande (62) .

La Suède voit au cours de l'épidémie le nombre de cas augmenter passant de 1 cas pour 1000 habitants en avril à 9 cas pour 1000 habitants en août. Dans le même temps, ce chiffre est passé, sur la même période, d'environ 1 cas pour 1000 habitants à 3 pour le Danemark, la Finlande et la Norvège (87). Le taux de mortalité a aussi suivi cette évolution passant de 0,05 mort pour 1000 habitants à 0,6, toujours sur la même période de temps (87). De plus, les capacités d'accueil du système hospitalier suédois sont rapidement dépassées. Devant ces chiffres, la Suède modifie sa politique pour, par exemple, obliger le port du masque à ses citoyens.

La stratégie de l'immunité collective ne s'est pas avérée concluante, avec un faible pourcentage de la population présentant une séroconversion (de l'ordre de 17% à Stockholm, en juin 2020, ville alors la plus touchée de Suède) (88).

4.2.3. Grèce : une épidémie tardive, des mesures précoces

Du côté de la Grèce, l'épidémie a débuté de façon relativement tardive comparativement à ses voisins, avec un premier cas enregistré le 26 février 2020. Dès cette date, le gouvernement, emmené par son premier ministre Kyriakos Mitsotakis, prend des mesures de contrôle de l'épidémie importantes. Ainsi, avec seulement trois cas confirmés dans le pays, la décision est prise d'annuler le plus grand carnaval du pays, le carnaval de Patras. Cette décision donne le ton de ce qui sera la politique hellénique : une application forte des mesures qui ont fonctionné dans les pays européens touchés en premier. Cette stratégie conduit le gouvernement à fermer les écoles, crèches, universités, puis à un confinement généralisé de la population le 23 mars 2020, alors que le pays ne compte que 5 cas/million d'habitants (pour mémoire, le premier confinement en France a été instauré lorsque le nombre de cas/million d'habitants était deux fois plus élevés).

Le facteur principal derrière ces prises de décision vient de l'histoire récente de la Grèce et de sa situation avant la pandémie. En effet, frappée de plein fouet par la crise économique de 2008, la Grèce a subi une récession importante. Les économies que le pays a dû réaliser se

sont donc faites par des coupes dans l'ensemble des dépenses publiques et notamment, celles de l'hôpital. Le pays a ainsi réduit de près de 40% ses dépenses de santé par habitant ; en 2017, on dénombrait 4,2 lits de réanimation pour 1000 habitants, contre 6 pour 1000 en France) (85). Le système de santé ne pouvant supporter une vague épidémique importante, le gouvernement a décidé d'enrayer au maximum l'épidémie et ceci de façon précoce. Pour supporter ces décisions et apporter une confiance dans les décisions prises par le gouvernement, celui-ci a désigné l'infectiologue Sotiris Tsiodras pour organiser une conférence de presse chaque jour.

Ces différentes mesures ont ainsi permis à la Grèce de contenir l'épidémie. Ainsi, quand la France enregistrait quotidiennement plus de 150 nouveaux cas de la COVID-19 et environ 15 morts par million d'habitants au plus fort de la première vague, la Grèce ne compte que 10 nouveaux cas et 0,6 morts par million d'habitants (62). Néanmoins, comme dans tous les pays, la Grèce a dû faire face à l'impact économique de cette crise sanitaire.

4.3. Bilan de la gestion française et européenne de la crise

L'épidémie de COVID-19 a mis à l'épreuve l'État français, ainsi que les autres pays européens. La gestion de cette crise s'est faite de manière séquentielle, en fonction de l'évolution de l'épidémie, mais aussi de la compréhension de la maladie, de ses modes de transmission et de sa dynamique.

En France, les stratégies mises en place ont évolué à mesure de la situation globale nationale. Celles-ci se sont basées sur des considérations purement sanitaires dans un premier temps. A l'issue du premier confinement, la considération économique a été un des paramètres orientant les décisions des pouvoirs publics.

La pandémie et son impact ont reposé sur différents facteurs que nous avons pu étudier en partie dans les chapitres précédents. Ainsi, une bonne gestion d'une épidémie repose en partie sur la préparation à cette éventualité. La France s'était préparée au travers de son plan de prévention des pandémies grippales avec la constitution de stocks stratégiques de matériel (masque chirurgicaux, masque FFP2 ...), l'établissement d'une chaîne de décision et des exercices de mise en situation. Néanmoins, pour chacun de ces éléments, des faiblesses ou

des manquements ont été constatés. A ces éléments s'ajoute un cadre administratif rigide et porté par des institutions relativement éloignées des contraintes du terrain. Ces dysfonctionnements sont, entre-autres, à l'origine d'une première vague d'une intensité forte en France. En revanche, la réactivité des hôpitaux, leur résilience, ainsi que la force du système de santé Français et des mesures économiques, ont permis d'atténuer l'impact de cette première vague.

Par la suite, les orientations stratégiques ont cherché à tirer les enseignements de cette première vague. La période post-confinement a vu la naissance de la stratégie de « Tester, tracer, isoler ». Bien que l'orientation ait été la bonne, l'augmentation massive du nombre de cas et la difficulté à casser les chaînes de contamination n'ont pas permis de maîtriser l'épidémie conduisant à des restrictions de déplacement successives.

A l'exception de la Suède dont la stratégie diffère singulièrement, les différents pays européens ont pris des mesures similaires à celles prises en France, et basées principalement sur des restrictions de mobilité en fonction de l'évolution de l'épidémie tout en préservant l'économie au maximum.

Seule la vaccination a amorcé une réelle maîtrise de l'épidémie. Cette vaccination a conduit à une nouvelle construction européenne via l'achat et de la distribution des vaccins au nom de l'Union Européenne.

5. Réactivité du secteur industriel et sursaut institutionnel

5.1. Un secteur industriel essentiel, une poursuite d'activité nécessaire

5.1.1. Contexte

Lors de sa déclaration du 16 mars 2020, M. Emmanuel Macron, Président de la République Française indique que le pays est entré dans une guerre sanitaire (89). Le Centre pour la Recherche sur l'Épidémiologie des Désastres (CRED) définit une crise comme répondant à au moins un des critères suivants (90):

- 10 décès ou plus ;
- 100 personnes affectées ou plus ;
- Déclaration d'un état d'urgence ;

- Demande de l'aide internationale.

Dans le cas de la pandémie de COVID-19, la quasi-totalité de ces critères sont remplis. Celle-ci a conduit, en France comme à l'étranger, à des périodes de confinement généralisé de la population. Durant ces périodes, de nombreux secteurs ont dû cesser leur activité. Sans main d'œuvre, une partie des usines se sont arrêtées conduisant à un arrêt de la production.

Néanmoins, en temps de crise, le système de soin est un domaine stratégique fondamental comme le rappelle l'Association Européenne des Pharmaciens d'Hôpitaux (90). Ainsi, les usines de production de l'industrie pharmaceutique ont pu continuer à fonctionner pour d'une part, continuer la production de médicaments et notamment celle des médicaments essentiels présents sur la liste de l'OMS (91), et d'autre part effectuer les recherches nécessaires à la découverte de traitements contre la COVID 19 ou de vaccins contre le SARS-CoV 2.

5.1.2. Situation pré-crise sanitaire COVID-19

Bien que la crise sanitaire due à la COVID-19 ait pu entraîner des ruptures de production et d'approvisionnement, les problèmes de pénurie de médicaments sont antérieurs à la crise. Cette prise de conscience de l'importance des pénuries de médicament est soulignée par la demande d'un rapport par le Premier Ministre Edouard Philippe en 2019. Ce rapport, intitulé « Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels » (92), est rendu la même année.

Les pénuries pré-crisis ainsi que la crise sanitaire due au SARS-CoV-2 conduisent au même problème récurrent : la rupture de stocks. Celle-ci est définie dans le Décret n°2016-993 comme « l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament » (93).

Comme le montre la Figure 31 (92), il est possible de constater une augmentation des signalements de rupture de stock sur des médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs. Une accélération de ces ruptures est notable entre 2017 et 2019.

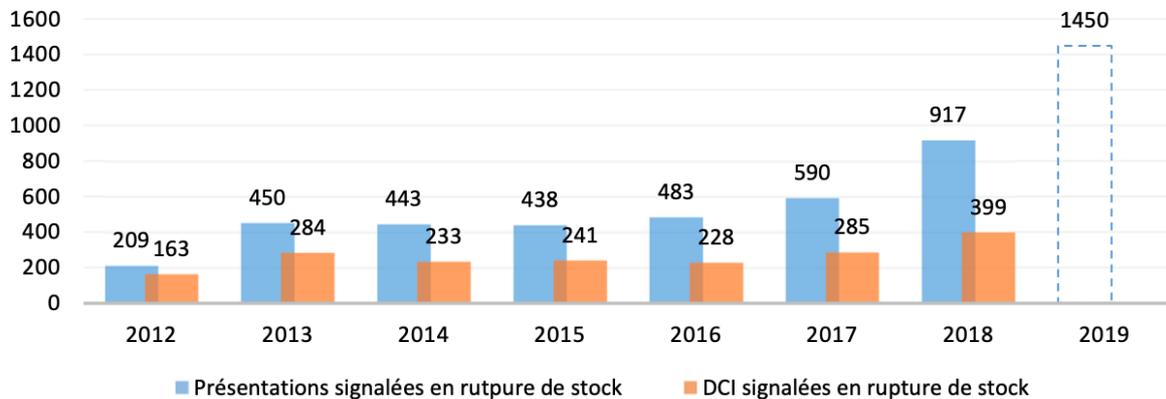


Figure 31 - Signalement de rupture de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Il est alors bienvenu de s'intéresser aux médicaments concernés par ces ruptures de production. En 2020, le Rapport de Biot *et al.* définit des caractéristiques qui, lorsqu'elles sont présentées par un médicament, entraînent un risque plus important de rupture de stock. Ces caractéristiques sont les suivantes (92) :

- **Le médicament est un médicament ancien issu d'un procédé chimique :** la majorité des ruptures de stocks sont associées à des médicaments dont le dossier d'AMM date d'au moins 10 ans, à d'une demande nationale, à un site de production ancien, et le médicament fait partie d'une des trois classes médicamenteuses suivantes : antibiotiques, anticancéreux et médicaments du système nerveux centrale (antiparkinsoniens, antiépileptiques) ;
- **Le médicament est le plus souvent administrée par voie parentérale ;**
- **Le médicament est majoritairement utilisé à l'hôpital ;**
- **Le médicament présente un prix de vente faible** (mis en évidence seulement par un rapport de la FDA) ;
- **Le volume de production du médicament avec deux profils différents et opposés :** les médicaments produit en continu et en gros volume ou bien les médicaments produits en petite quantité au cours de quelques campagne de production

annuelle. Le but des productions en continu étant de limiter les stocks, un arrêt de production conduit à des ruptures sur le marché. Dans le même sens, des problèmes sur des faibles productions entraînent l'augmentation des délais de production et, là aussi, des ruptures sur le marché.

Les origines de ces pénuries sont multiples. Comme indiqué par la Figure 32 (92), il est possible de distinguer 5 causes principales à ces ruptures d'approvisionnement. Par exemple, une augmentation du nombre de déclaration des ruptures de stock (513 en 2015 contre 1107 en 2018) est notable entre 2015 et 2018. Néanmoins, bien qu'il soit possible de constater une augmentation des signalements, les proportions des différentes causes restent comparables. Ainsi, la majorité des signalements de rupture de stocks a pour cause un problème industriel (problème d'approvisionnement en matière première ou problème de production du produit fini). Ces causes industrielles représentent ainsi 66% des signalement de rupture en 2015 et 59% en 2018 (92).

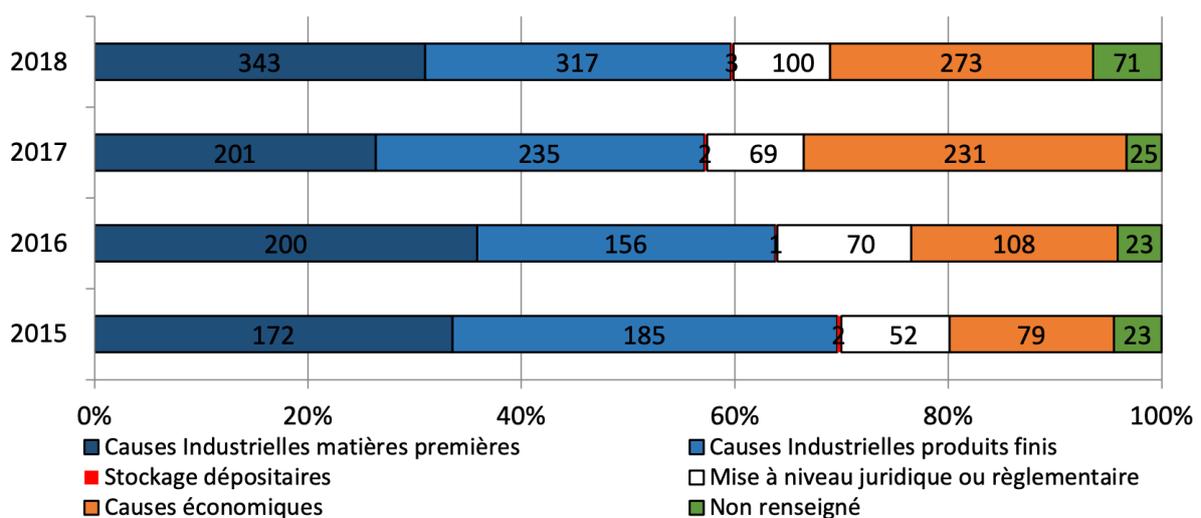


Figure 32 - Origine des causes de rupture d'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Dans un contexte sans crise majeure, nous constatons que les problèmes de production au sein de l'industrie pharmaceutique représentent la proportion la plus importante des causes de pénurie (approvisionnement en matière première, problème lors de la production). Les crises comme celle de la COVID-19 sont à même d'accentuer ces problèmes. En effet, à cause de l'hyper-concentration de la production pharmaceutique sur certains sites, une

augmentation des délais de production peut rapidement entraîner une pénurie mondiale de certains composés.

C'est dans ce contexte d'augmentation du nombre de pénuries et de dépendance croissante au continent asiatique et plus particulièrement à la Chine que s'inscrit la crise de la COVID-19.

Pour bien comprendre les raisons à l'origine de ces pénuries pour causes industrielles, nous détaillerons le processus de production des composés pharmaceutiques dans les prochains paragraphes.

5.1.3. Volonté et contrainte du secteur industriel

5.1.3.1. *La production pharmaceutique, un secteur très réglementé*

Un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (94).

La production des médicaments à grande échelle est assurée par l'industrie du médicament. Cette industrie est très encadrée et la production de médicament doit répondre à des exigences strictes permettant d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits lors de l'utilisation dans un cadre précis.

Au sein de l'Union Européenne (UE), ces exigences sont regroupées au sein de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM (95) doit être délivrée par l'autorité compétente d'un État Membre de l'UE conformément à la Directive 2001/83/CE (96) du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. La Directive 2001/83/CE (96) regroupe l'ensemble des données scientifiques générées lors de l'étape de Recherche et Développement. Ces données sont transmises aux différentes autorités par le biais du Common Technical Document (CTD) et plus récemment grâce au e-CTD correspondant à sa version en ligne (97).

Ce format de dossier, utilisé au niveau européen, mais aussi aux États-Unis et au Japon, est découpé en cinq modules, puis en sections (95) . Une représentation du CTD, telle que décrit par l' International Conference on Harmonization (ICH), est présentée en Figure 33 (97).

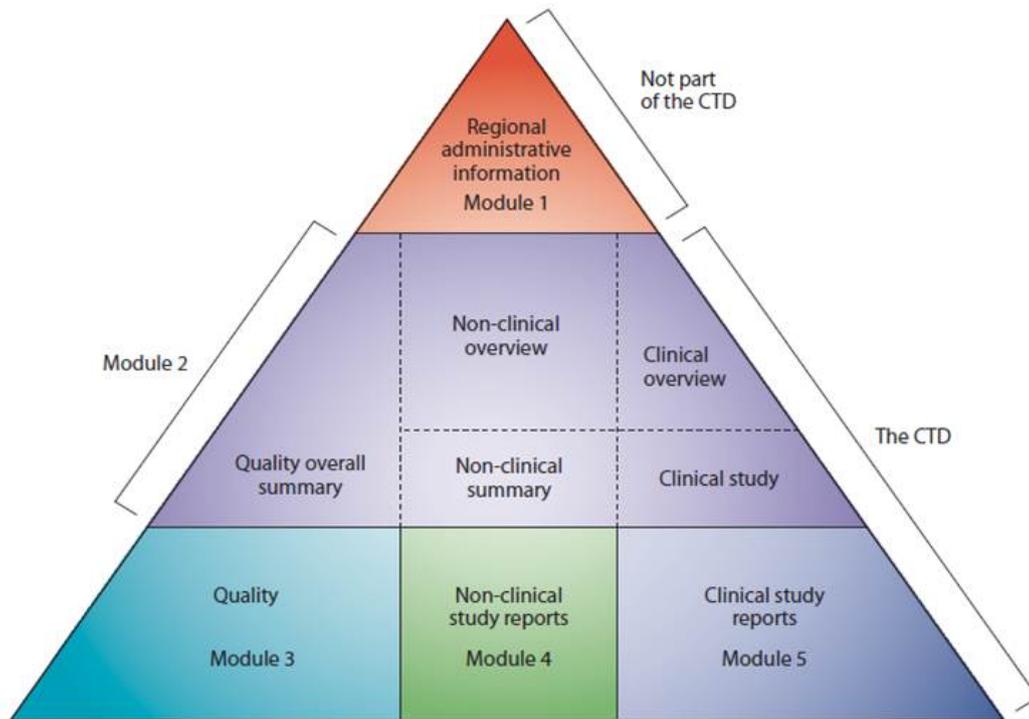


Figure 33 - Le dossier commun technique (CTD)

i. Le module 1

Le module 1 correspond à une partie administrative. Elle est spécifique à la région où le dossier est déposé ; le contenu est donc variable. Cette partie n'est donc pas harmonisée à l'ensemble des pays et ne fait pas partie du CTD. Elle comporte néanmoins des informations telles que, pour la version européenne, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les informations concernant l'utilisation du médicament, la notice du médicament ou encore la maquette de conditionnement présentant les mentions à destination des personnes avec une déficience visuelle (écriture en braille) (97).

Le RCP est un document important de ce module puisqu'il regroupe les informations suivantes (95) :

- Dénomination du médicament,
- Composition du médicament,
- Forme pharmaceutique du médicament,
- Indications thérapeutiques du médicament,
- Posologie du médicament,
- Contre-indications du médicament,
- Interaction du médicament avec d'autres composés,
- Effet indésirable du médicament,
- Propriétés pharmacologiques du médicament,
- Nom du titulaire et numéro d'AMM

Ces informations sont aussi présentes dans la notice du médicament de façon résumé et vulgarisé.

ii. [Le module 2](#)

Les informations dans les autres modules (2 à 5) sont communes quelle que soit la région du dépôt de dossier.

Comme le montre la Figure 33 ci-dessus, le module 2 est décomposé en 5 sections à savoir :

- Un Résumé Globale de la Qualité (Quality Summary Overall (QOS)),
- Un Résumé détaillé non-clinique (Non-clinical Overview),
- Un Résumé détaillé clinique (Clinical Overview),
- Un résumé non-clinique (Non-clinical Written and Tabulated Summaries),
- Un Résumé clinique (Clinical Summary).

Le module 2 est un résumé des modules 3, 4 et 5 auxquels viennent s'ajouter les données relatives aux composés telles que les propriétés chimiques, biologiques ou encore

pharmaceutiques. Selon Feroyard (95), les différentes parties de ce module (qualité, études non-cliniques, études cliniques) doivent être rédigées par des experts desdits domaines. L'intervention d'un pharmacien est obligatoire pour la partie pharmaceutique et l'évaluation de la qualité du composé sous tous ses aspects (chimique, physiques, biologique ou microbiologique). Les études cliniques doivent être coordonnées par un médecin présentant des compétences et une expérience suffisante tant d'un point de vue clinique que statistique. Il en va de même pour la partie toxicologique.

iii. Le module 3

Le module 3 correspond à la partie « Qualité » du CTD. Un médicament peut être décomposé en deux éléments distincts :

- Le(s) principe(s) actif(s) (PA) ou la (les) substance(s) active(s), correspondant à la molécule conférant au médicament ses propriétés thérapeutiques ou préventives (98) ;
- Le produit fini, correspondant au(x) principe(s) actif(s) auquel(s) vient/viennent s'ajouter les différents excipients, et conduisant au médicament sous sa forme définitive (97).

Le module 3 regroupe, au sein de différentes parties, l'ensemble des informations relatives à ces éléments. La partie sur le principe actif correspond à la partie 3.2.S. Au sein de celle-ci, sont présentées des informations générales permettant de décrire le produit (nom, nomenclature, structure ...), des informations sur la production de celui-ci (impuretés pouvant être retrouvées lors de sa production, synthèse mise en jeu pour des PA d'origines chimiques ...), mais aussi des informations permettant d'identifier et de caractériser le produit. Sont aussi présentes les informations permettant l'analyse du principe actif (spécification, méthodes analytiques et procédure de validation de la méthode ...) et enfin des informations sur le stockage et la stabilité.

La partie « Qualité du produit fini » regroupe des éléments similaires à celui du principe actif, tel que le développement pharmaceutique réalisé, la méthode de production du médicament, les différents contrôles réalisés sur le produit fini ou encore sur les matières premières, les modes de conditionnement et enfin des données sur la stabilité (un résumé de ces données,

un protocole d'études post-AMM et l'ensemble des données de stabilité collectée au moment du dépôt du dossier) (97).

La phrase permettant de résumer les étapes permettant d'assurer de la qualité d'un produit est la suivante « écrire ce qui doit être fait, faire ce que l'on écrit, écrire ce que l'on a fait » (99). Le module 3 du CTD correspond à la première partie de cette phrase. En effet, les informations renseignées dans ce module doivent être respectées par le fabricant, que ce soit au niveau de la production, du contrôle ou encore du conditionnement. Tous ces éléments permettent, s'ils sont respectés, d'assurer la qualité, la sécurité et de l'efficacité du médicament.

iv. Le module 4

Le module 4 (Figure 33) correspond au rapport sur les études non-cliniques. Ces études sont des expérimentations conduites *in vitro*, *in silico* ou chez l'animal pour déterminer les paramètres pharmacologiques d'un médicament (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), mais aussi l'absence d'effets nocifs du produit par des études toxicologiques.

L'étape de la recherche non-clinique est une étape nécessaire avant de pouvoir lancer des essais cliniques chez l'homme. Elle permet de s'assurer de la sécurité du médicament en cours de développement. Elle permet aussi de déterminer des doses maximales tolérées, ainsi que les posologies ou encore les organes pour lesquels le produit est toxique. Grâce à ces données, il est alors possible d'extrapoler les doses à administrer à l'Homme pour les études cliniques dont les données composent le module 5.

v. Le module 5

Le dernier module, le module 5, présente les données d'études cliniques menées chez l'Homme. Les éléments recueillis et joints au dossier sont des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, mais aussi des études de sécurité et d'efficacité du médicament.

5.1.3.2. La validation : une étape incontournable

Le module intéressant majoritairement l'industrie pharmaceutique est le module 3. En effet, au sein de celui-ci se retrouve l'ensemble des données ou procédés permettant de s'assurer de la qualité du produit.

La qualité est le maître mot au sein de l'industrie du médicament. Elle est présente à chaque niveau de la production d'un médicament, de l'arrivée des matières premières jusqu'à la libération finale des différents lots produits. De plus, chaque collaborateur présent sur un site de production pharmaceutique est garant du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Pour assurer cette qualité au fil des productions, il est nécessaire d'attester de la robustesse et la répétabilité des différentes méthodes utilisées sur le site de production. Ces paramètres sont étudiés lors d'une étape clé : la validation.

Au cours des paragraphes suivants, sont présentées les étapes les plus courantes lors de la commercialisation d'un nouveau produit, la qualification des équipements, la validation des méthodes de production et la validation des méthodes analytiques. Les documents de référence encadrant la qualification et la validation sont les BPF (avec principalement l'Annexe 15) (100), ainsi que l'ICH Q7 (101).

i. Qualification des équipements

La qualification des équipements est définie au sein des BPF par le point 12.30 qui énonce : *« Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée »* (100).

Dans un souci de gestion du risque lors de la production, les équipements sont un point critique. En effet, une défaillance des équipements peut conduire à des problèmes sur le produit final. La qualification des équipements, préalable à l'étape de validation, permet d'assurer un contrôle de ce risque, mais aussi d'attester que les opérations réalisées sur les équipements, installations ou systèmes sont reproductibles et fiables.

Comme décrit dans l'Annexe 15 des BPF, la qualification des équipements doit suivre les étapes suivantes :

- (a) Établir un cahier des charges ;
- (b) Qualification de la conception (QC) ;
- (c) Test d'acceptation en usine et Test d'acceptation sur site (TAU/TAS ou FAT/SAT) ;
- (d) Qualification d'installation (QI) ;
- (e) Qualification opérationnelle (QO) ;
- (f) Qualification de performance (QP).

Ces différents éléments sont représentés par la Figure 34 (102).

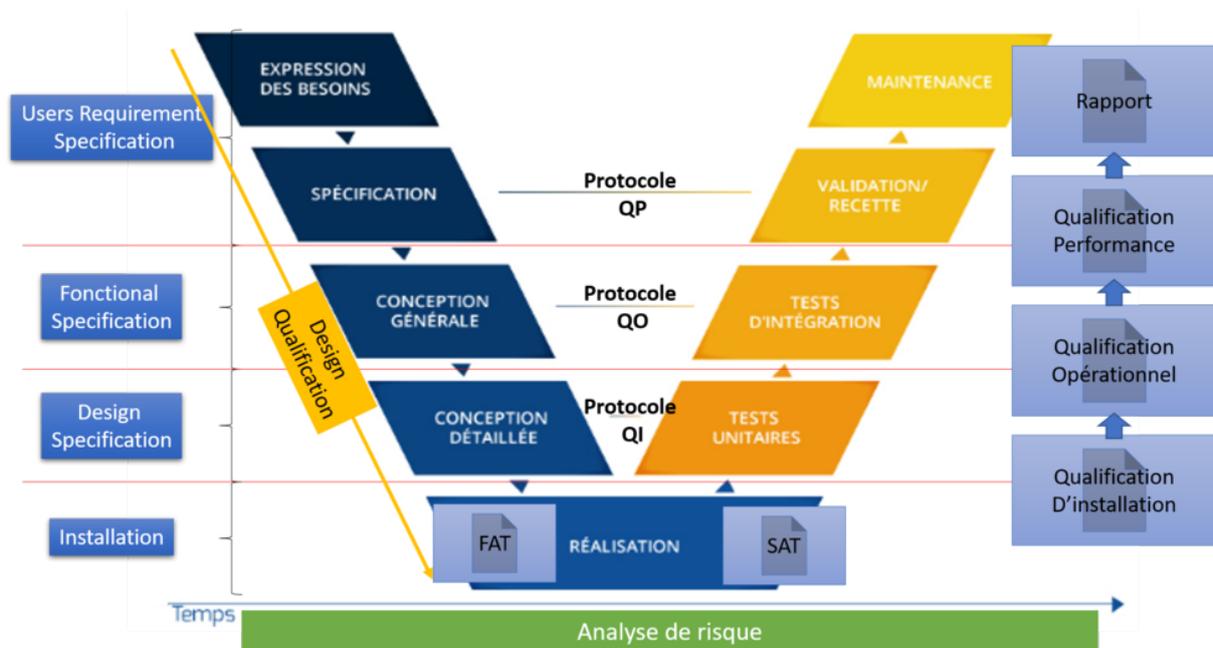


Figure 34 - Représentation des étapes de qualification d'un équipement

Globalement, la phase de qualification d'un équipement débute par l'expression du besoin du client. Passant par un cahier des charges (a), l'ensemble des caractéristiques et des spécifications désirées sont mentionnées.

Les BPF indiquent les attendus de ce cahier des charges :

« 3.2. Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs

à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risques associés aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU doit être un point de référence tout au long du cycle de validation. »

La qualification des équipements débute après cette première phase par la qualification de la conception (b). Cette étape consiste à vérifier de manière documentée que les installations et équipements correspondent aux besoins exprimés dans le cahier des charges. C'est à ce niveau que l'on retrouve les tests d'acceptation en usine (TAU/FAT) et les tests d'acceptation sur site (TAS/SAT) (c). Comme décrit par les points 3.5, 3.6 et 3.7 de l'Annexe 15 des BPF, ces tests peuvent être effectués seulement chez le fournisseur, ou chez le fournisseur et chez le client en fonction des équipements et des attendus.

La qualification d'installation (QI) (d) fait directement suite au TAU/TAS. Les BPF décrivent les essais à réaliser lors de cette étape comme suit :

« 3.9. La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ;

ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;

iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;

iv. Étalonnage des instruments ;

v. Vérification des matériaux de construction »

L'avant-dernière étape de la qualification correspond à la qualification opérationnelle (QO) (e). Le but de cette QO est de vérifier que les équipements installés fonctionnent correctement sur l'ensemble de la plage pour laquelle ils ont été conçus. Ces essais doivent aussi évaluer le fonctionnement des équipements, installations ou systèmes aux limites de ceux-ci ou avec les paramètres « *définissant le pire cas possible (« worst case »)* » (point 3.11 de l'Annexe 15 des BPF).

Enfin, la qualification de performance (QP) vient conclure le processus de la qualification d'installations, d'équipements ou de systèmes. Celle-ci doit comprendre au minimum les éléments suivants (3.14 de l'Annexe 15) :

« La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. *Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ;*
- ii. *Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles. »*

Tous ces éléments sont généralement repris au sein d'un rapport de qualification qui regroupe l'ensemble des données générées au cours des différents tests.

La qualification d'un équipement est l'étape préliminaire indispensable à toute validation d'un nouveau procédé. D'une durée relativement longue dans le cas de la qualification d'un nouvel équipement (quelques semaines), cette étape est plus rapide si un équipement préalablement qualifié a besoin d'une extension de sa qualification. En effet, des limites telles que la température ou la vitesse de rotation d'un arbre d'agitation peuvent être qualifiées avec des délais de l'ordre de quelques jours.

ii. Validation des procédés industriels

La validation des procédés industriels est une étape fondamentale préalable à la production de routine d'une nouvelle molécule ou d'un nouveau médicament. Plusieurs types de validations existent en fonction du moment où la validation est réalisée. On distingue :

- La validation prospective, correspondant à une validation préalable à la commercialisation du produit, qui est à privilégier.
- La validation peut aussi être réalisée en même temps que la production de routine, nous parlons alors de validation concomitante.

- Enfin, dans le cas de production bien établi, une validation rétrospective était acceptée. L'Annexe 15 des BPF interdit cependant cette approche qui n'est plus considérée comme acceptable depuis sa révision en 2015 (103).

Ainsi, la validation des procédés, nécessaire avant toute implantation de nouvelle production, est décrite dans le point 5.2.2 de l'annexe 15 des BPF, qui énonce :

« 5.2.2. Cette approche doit être appliquée pour relier le développement du produit et celui du procédé. Elle garantit la validation du procédé de fabrication pour la mise sur le marché et le maintien du procédé sous contrôle pendant la production commerciale de routine. »

De plus, la validation permet d'attester que le procédé, s'il est suivi tel que décrit dans le dossier d'AMM, est robuste, répétable et permet d'atteindre les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaire comme décrit par le point 5.7 : *« La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou non critiques les paramètres du procédé et les attributs qualité produit doivent être clairement documentés, et prendre en compte les résultats des activités d'évaluation des risques ».*

Parallèlement, les points 5.18, 5.19, 5.20 et 5.22 détaillent le déroulement de la validation. Ainsi, le 5.18 réprecise l'objectif de la validation, à savoir d'attester de la reproductibilité d'un procédé : *« 5.18. Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité ».*

Le point 5.19 indique dans quelles conditions et quels paramètres sont susceptibles d'être étudiés. Comme pour les guidelines (ICH ...), le référentiel des BPF n'indique pas une façon de faire, mais donne les attendus de cette validation (types de données à générer, cadre de la validation ...) : *« 5.19. Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise. »*

Le point 5.20 indique le nombre de lot classiquement admis comme permettant d'assurer la validation du procédé, à savoir trois lots consécutifs.

Enfin, le point 5.22 donne l'ensemble des éléments à retrouver dans le protocole de validation à savoir : « 5.22. *Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :*

8.2 Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;

8.3 Fonctions et responsabilités ;

8.4 Résumé des AQC à examiner ;

8.5 Résumé des PCP et leurs limites ;

8.6 Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ;

8.7 Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;

8.8 Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant ;

8.9 Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;

8.10 Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ;

8.11 Plan d'échantillonnage et sa justification ;

8.12 Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;

8.13 Processus de libération et certification des lots (le cas échéant). »

Ces différents éléments permettent de nous donner une vision assez large d'une validation. Pour résumer et de façon simpliste, une validation consiste en une production d'un lot de produit, trois fois consécutivement, en suivant le procédé qui est appliqué par la suite. Ces productions doivent toutes être conformes en termes de qualité du produit, mais aussi au niveau des paramètres du procédé. Ces études permettent de certifier de la robustesse et de la reproductibilité du procédé et ainsi d'assurer que les productions de routine conduisent à des produits conformes à la qualité attendue.

Néanmoins, ce processus peut être long. En effet, dans le domaine de la chimie pharmaceutique, la synthèse d'un Active Pharmaceutical Ingredient (API) peut être de quelques jours jusqu'à plusieurs mois dans le cas de synthèse multi-étapes.

De plus, la validation de procédé industriel nécessite la production de trois lots consécutifs conformes. En cas de production non conforme pour un de ces trois lots, la validation ne peut pas être acceptée. La production des lots de validation est soumise au système qualité du site. En ce sens, tout problème sur une charge entraîne la même prise en charge que pour un lot classique.

Déviations, Actions correctives/Actions préventives (CAPA) ou encore investigations et rapports associés sont autant de démarches qualité qui sont initiées en cas de problèmes lors de la production d'un lot de validation non conforme. Là encore, ce travail de recherche de causes et de mise en place d'action peut prendre du temps.

Ces différents problèmes lorsque cumulés, peuvent entraîner des retards conséquents avant toute production de routine. Dans certains cas extrêmes, les procédés de fabrication peuvent même ne pas passer l'étape de validation. Le procédé doit alors être retravaillé et repassé par la case recherche et développement, allongeant encore les délais avant des productions commerciales.

Dans le cadre du sujet abordé dans ce manuscrit de thèse, un autre paragraphe de l'Annexe 15 des BPF est particulièrement intéressant ; il s'agit du paragraphe 5.16 qui énonce :

« 5.16. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité. »

Dans le cas de la crise du COVID-19, le facteur décisif était le temps. Faire vite, dans un cadre réglementaire intransigeant, était un véritable challenge pour l'industrie. Ce paragraphe a sans doute permis aux industriels d'accélérer les procédures et ainsi de produire plus rapidement.

iii. Validation des méthodes analytiques

A la suite de la production, le contrôle du produit est effectué au sein des laboratoires de contrôle qualité. C'est à ce moment que les données permettant de déterminer si le produit est conforme à l'attendu sont générées. Ainsi, les différentes analyses réalisées doivent elles aussi être répétables et fiables. Comme pour la production, une étape de validation des méthodes analytiques utilisées pour contrôler le produit doit être conduite.

Les textes de références sont différents de ceux utilisés pour valider les procédés de production. Ainsi, l'ICH Q2R1 (104) est le texte sur lequel s'appuie les laboratoires de développement de méthodes analytiques. Celui-ci décrit les différents paramètres à étudier pour valider une méthode. Néanmoins, la validation des méthodes analytiques n'est que la dernière étape d'un travail plus conséquent. En effet, des étapes de recherche et développement sont nécessaires avant toutes validations.

L'ensemble de ces étapes est résumé dans le cycle de vie des méthodes analytiques (Figure 35 (105)).

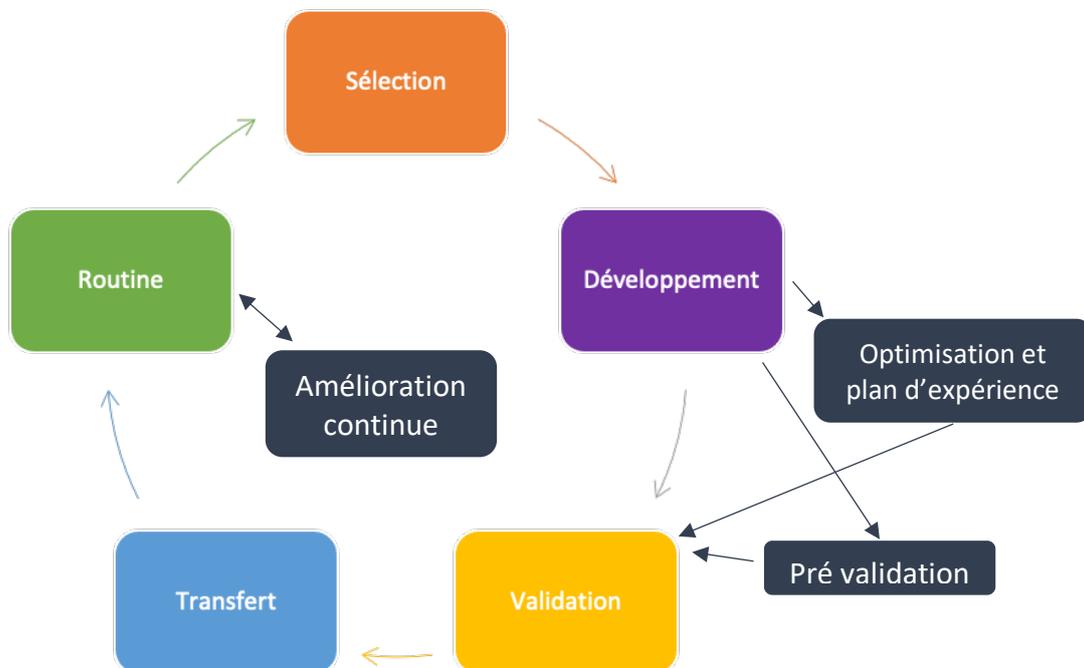


Figure 35 – Cycle de vie des méthodes analytiques selon la commission Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP)

La première phase de ce cycle correspond à l'étape de sélection d'une méthode analytiques pertinente. Ce choix va être guidé par le résultat attendu. Ainsi, une analyse de pureté d'une molécule se fait généralement par des méthodes de chromatographie liquide haute performance (HPLC) ou de chromatographie en phase gaz (GC) tandis qu'une teneur en métaux (Palladium, Chrome ...) est déterminé par des analyses de spectrométrie d'émission de plasma (ICP) (104).

Une fois qu'une méthode est définie, il faut alors la développer. Cette étape de développement est l'étape critique. En effet, lors de celle-ci sont définis les différents paramètres qui vont constituer la fiabilité, la robustesse et la répétabilité de la méthode. En fonction des molécules étudiés et des attentes concernant la méthode, l'étape de développement peut être rapide (de l'ordre de quelques semaines) à particulièrement longue (plusieurs mois). Aux difficultés concernant les molécules s'ajoutent d'autres contraintes comme les appareils à disposition dans le laboratoire pour réaliser le développement analytique ou encore le temps machine, incompressible, qui peut allonger les délais.

La validation des méthodes analytiques est effectuée à la suite de cette phase de développement. En complément, les analyses réalisées lors de cette validation doivent correspondre à l'utilisation qui va être faite par la suite en routine.

Suivant l'ICH Q2R1, les paramètres à étudier sont les suivants :

- Précision
 - Étude permettant de vérifier la précision d'une mesure lorsque les analyses sont répétées sur une courte période de temps.
- Linéarité
 - Ce paramètre permet d'attester que les résultats rendus suivent un modèle linéaire sur l'intervalle de validation de la méthode. Cette étude permet d'attester que les résultats rendus reflètent la réalité et que les teneurs calculées sont exactes.
- Justesse
 - Étude de la justesse d'une mesure évaluée par comparaison entre une valeur vraie attendue et la valeur rendue par l'analyse
- Limite de détection/ Limite de quantification
 - Permet de définir la plus petite valeur détectable/quantifiable par la méthode
- Robustesse

Une fois la méthode validée et le rapport de validation rédigé, la méthode peut être utilisée en routine pour des analyses de libération des produits. Dans le cycle de vie d'une méthode analytique, la méthode doit être continuellement évaluée et, si besoin, redéveloppée et revalidée.

iv. Étape finale de la validation

Les processus de validation sont des étapes incontournables pour toute implantation d'une nouvelle molécule ou d'un nouveau médicament sur un site de production pharmaceutique. Comme décrit dans les paragraphes précédents, la qualification et la validation sont des étapes critiques. De nombreux paramètres doivent être respectés pour que les procédés soient validés et que la production de routine puisse débuter. Dans le cas où un des paramètres n'est pas conforme à l'attendu, des investigations doivent être menées pour découvrir l'origine du problème.

Des mesures correctives doivent alors être mises en place, et la validation être recommencée. Il faut alors, encore une fois, que trois lots consécutifs soient produits conformes ou que l'ensemble des paramètres testés pour la validation d'une méthode analytique soit conforme. Toutes ces procédures prennent du temps, incompressible, et elles ont un impact sur la rapidité avec laquelle l'industrie pharmaceutique dans son ensemble est capable de mettre à disposition des médicaments sur le marché.

8.1.4 Étude d'implantation dans le contexte COVID-19

8.1.4.1 Étude de capacité

A la suite de la parution de publication indiquant une possible efficacité de certaines molécules dans le traitement du COVID-19, des entreprises ont lancés des études quant à la faisabilité d'une implantation de ces composés sur leurs sites de production. En effet, en cas de nouvelle indication de ces traitements et compte tenu de l'augmentation significative du nombre de patients à qui ces médicaments se destineraient dans un contexte de pandémie, les volumes de production courant ne seraient pas suffisants. L'outil de production mondial devrait donc être redimensionné pour pouvoir couvrir ces nouveaux besoins. Un nouveau marché potentiel s'ouvre donc aux industries pharmaceutiques.

Dans le cadre de la chimie pharmaceutique, les industries de production de principes actifs, souvent multisites, ont donc dû évaluer les besoins pour réaliser les implantations de ces molécules : équipements présents, production en cours sur les sites, types de réactions réalisables sur les différents sites ... Or chaque site présente des particularités qu'il faut mettre en relation pour pouvoir produire de façon efficace en faisant appel aux atouts de chaque unité de production.

Dans le cas d'une décision d'implantation d'un nouveau composé, différentes étapes interviennent (Figure 36 (Source : Maxime Lille)).

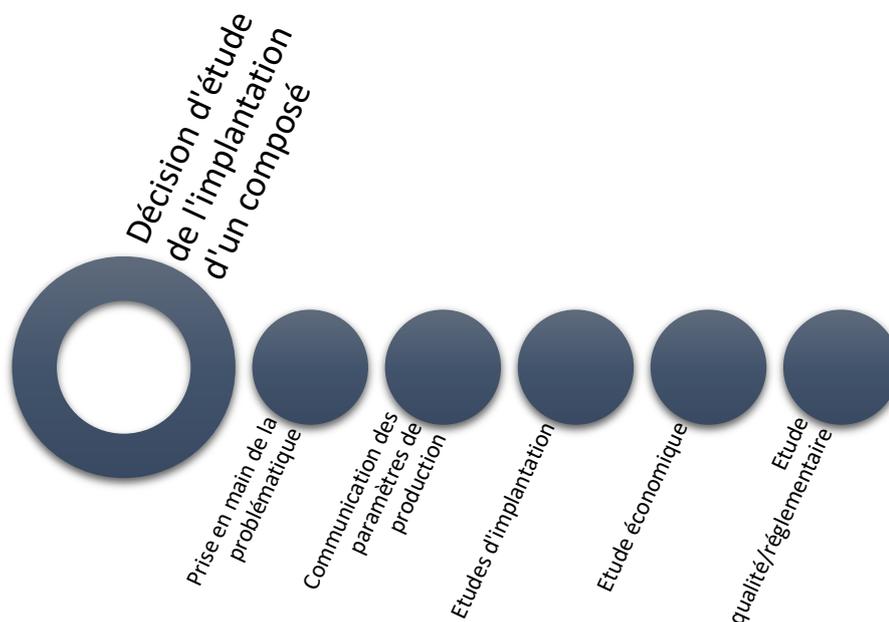


Figure 36 - Processus d'implantation d'un nouveau projet

L'une des premières questions qui se posent lors de l'implantation d'un nouveau produit est

« *Quel(s) atelier(s) peut(peuvent) accueillir ce nouveau procédé ?* »

Pour cela, différents points sont à prendre en compte et sont décrit ci-après :

- Les équipements présents dans l'atelier : Les procédés de fabrication, que ce soit dans l'industrie de la chimie pharmaceutique ou pharmaceutique, imposent l'utilisation de différents équipements dont certains sont non substituables.
- Les capacités de l'atelier : Chaque atelier a une planification annuelle de la production qu'il doit réaliser. A partir de cette planification, un agenda est créé par le chef d'atelier en fonction des équipements qu'il possède. Ce travail conduit à la

réalisation d'un fichier répertoriant l'occupation des appareils au cours d'une année : le fichier de capacité de production d'un atelier (ou Capacity tool) (Tableau I (Source : Maxime Lille)). Cet outil de planification permet de visualiser rapidement le taux d'occupation d'un appareil au cours de l'année. Un appareil utilisé à plus de 85% présente un risque pour l'usine. Si l'appareil est trop utilisé, un arrêt de celui-ci pour maintenance peut entraîner des arrêts de production et donc des pertes de profits et de rendement. De plus, il devient un « équipement goulot », c'est-à-dire un équipement limitant dans la production.

Appareils	Simulation 1	Simulation 2	Simulation 3	Simulation 4
Réacteur 1	93%	65%	85%	12%
Réacteur 2	56%	90%	74%	97%
Réacteur 3	70%	57%	34%	54%
Réacteur 4	93%	85%	29%	68%
Réacteur 5	23%	30%	62%	55%

Tableau I - Extrait de l'outil Capacity Tool permettant de déterminer le degré d'utilisation d'un équipement

- Les réactions chimiques prises en charge dans l'atelier : Chaque atelier possède des spécificités. En effet, les réactions sont différentes en fonction des ateliers, même au niveau d'un site. Ainsi, il sera plus facile d'implanter une réaction dans un atelier qui a l'habitude de traiter avec certains types de réactif ou certains types de réaction plutôt que dans un atelier novice en la matière.
- Les productions en cours dans cet atelier : Chaque atelier sur le site est spécialisé dans une famille de molécule. Là encore, il est plus simple de regrouper les molécules d'une même famille au sein d'un seul atelier pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les molécules proches ont des propriétés proches. Si un problème survient, l'expérience acquise peut permettre d'éviter des problèmes ou de les résoudre plus facilement. De plus, d'un point de vue qualité, il est plus facile d'utiliser un même réacteur pour des molécules d'une même famille plutôt que, par exemple, pour des principes actifs de familles différentes.

Tous ces éléments sont à prendre en compte lors de l'étude d'implantation. Le meilleur compromis doit être trouvé pour respecter au mieux ces différents paramètres. Un autre point vient s'ajouter : celui de la continuité de la production historique du site. En effet, l'ajout d'un

nouveau procédé de synthèse doit s'imbriquer dans une production déjà établie et ceci pour deux raisons principales. La première est économique, la production d'une molécule entraîne la modification de la planification de production d'une autre. Or, d'autres considérations rentrent alors en jeu. Il ne faut pas qu'il y ait une rupture de stock sur le produit dont la production est réduite. En effet, ceci pourrait entraîner des problèmes d'approvisionnement des clients et donc des potentielles pertes de marché. De plus, le nouveau produit peut s'avérer moins rentable et ainsi entraîner des pertes économiques supplémentaires pour le site.

La deuxième raison concerne des enjeux de Santé Publique. L'Organisation Mondiale de la Santé tient à jour une liste de molécule essentielle à l'humanité (91). Or, certains marchés sont sous tension ou connaissent des ruptures de stocks. Ces traitements sont pourtant d'une importance vitale. Il n'est donc pas possible pour les industries pharmaceutiques d'arrêter leur production du jour au lendemain.

8.1.4.2 Planification de l'implémentation

i. Étude de sécurité

Une fois que la décision de procéder à l'implantation a été prise, un chargé de projet est désigné. Véritable plaque tournante mettant en lien les différents acteurs et services participant à la mise en production du nouveau composé, le chargé de projet établit dans un premier temps un planning pour chaque étape du projet (voir Annexe II). Comme décrit dans l'Annexe II, le projet d'implantation comporte différentes parties, similaires entre les sites de production. L'une des premières parties est l'étude Hygiène Sécurité Environnement (HSE). Au cours de celle-ci, les différents paramètres de la réaction vont être étudiés. En effet, la production de principes actifs, par voies chimiques notamment, peut comporter des risques inhérents aux réactions de synthèse (risques d'explosion, d'emballement de la réaction, de relargages toxiques ...). Pour maîtriser ce risque, des études préliminaires sont nécessaires. Ainsi, l'exo/endothémie de la réaction, les dégagements gazeux, les prises en masses ou encore la montée en pression au sein d'un réacteur sont des paramètres étudiés.

En fonction des résultats obtenus, un score est affecté à la réaction qui atteste de la dangerosité du procédé. Si la réaction présente un risque trop important, celle-ci ne peut pas

passer à l'échelle industrielle, le procédé doit alors être retravaillé au laboratoire pour trouver une voie de synthèse moins dangereuse.

ii. Du laboratoire au réacteur industriel

Une autre partie majeure préalable à l'implantation d'un nouveau procédé au niveau industriel est la montée en échelle. Tout procédé industriel est d'abord pris en main au niveau du laboratoire. Des essais sont réalisés sur des petites charges de l'ordre de la centaine de grammes dans l'industrie chimique pharmaceutique par exemple. Certains paramètres HSE sont d'ailleurs étudiés à cette étape. Toujours dans le cadre de l'industrie chimique-pharmaceutique, les paramètres étudiés lors de cette prise en main correspondent, entre autres, aux paramètres d'agitation, de température du milieu, de phénomènes d'exo/endothémique, de cristallisation ou de filtrabilité du milieu. Tous ces paramètres peuvent avoir un impact important lors du passage à l'échelle industrielle. En effet, un milieu faiblement agitable au niveau du laboratoire peut donner des résultats corrects, tandis qu'au niveau industriel, cela peut avoir des conséquences non négligeables tant au niveau des résultats de la réaction (rendements, ...) qu'au niveau de la sécurité (des prises en masses ...). La montée en échelle n'est donc pas simplement un changement consistant à passer d'un réacteur de laboratoire à un réacteur industriel : une étude approfondie des paramètres est nécessaire.

Cette étude permet aussi de définir les points critiques de la réaction (c'est-à-dire ayant un impact sur le rendement par exemple), les moments pour prélever des échantillons pour contrôles (In-Process Control (IPC), contrôles de fin de séchage ...) ou encore les points d'arrêts de la réaction, étapes pour lesquelles le milieu peut être laissé en l'état.

A la suite de cette étude, un processus de transfert est initié entre le laboratoire et l'atelier semi-industriel ou industriel. Là encore, des lots sont produits dans les conditions décrites lors de la phase de laboratoire, les paramètres sont étudiés et, en fonction des résultats obtenus, le procédé passe définitivement à l'étape de validation du procédé ou retourne au laboratoire pour optimisation.

iii. En parallèle, l'analytique veille

La production d'un nouveau produit nécessite un contrôle de l'ensemble des constituants entrant dans le procédé, ainsi que des intermédiaires chimique et produits issus de la réaction. Les qualités de solvants et matières premières peuvent varier en fonction des contraintes imposées par le procédé. L'analyse des matières premières entrantes est donc une étape cruciale pour attester que la qualité du produit final ne soit pas impactée par les matières introduites dans la production.

En fonction du procédé et des matières utilisées couramment au sein d'un site, il peut être nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'analyse pour attester que celles-ci correspondent à l'attendu. Les méthodes doivent répondre aux exigences réglementaires et, pour cela, passer par une étape de validation.

De plus, des analyses doivent être réalisées sur les intermédiaires (pour vérifier que le procédé se déroule correctement) et sur le produit final, ultime étape analytique avant la mise sur le marché. Là encore, les méthodes utilisées doivent être conformes aux exigences réglementaires (BPF ...).

iv. L'anticipation nécessaire des services supports

De nombreux éléments interviennent dans la mise en place d'une nouvelle production. Ainsi, l'achat de matières premières est l'une de celles-ci. Fondamental, l'approvisionnement est à considérer très tôt dans un nouveau projet. En effet, de nos jours, la majeure partie des matières premières à destination de l'industrie pharmaceutique proviennent d'Asie. Deux problèmes peuvent alors se poser : la pénurie des matières premières désirées et les délais d'approvisionnement. En fonction du type de matières premières, celles-ci ne peuvent pas forcément être transportées par avion, il faut donc passer par des porte-conteneurs. Dans ce cas, la durée d'approvisionnement est considérablement rallongée.

Ces deux problématiques ont été exacerbées au moment de la pandémie. En effet, du fait du ralentissement de la production mondiale, les industries asiatiques ont réduit leurs productions. La reprise économique simultanée à l'échelle du globe a mécaniquement entraîné des pénuries, tant au niveau des matières premières que des contenants pour les

transporter. Ces problématiques montrent aussi l'importance de diversifier les fournisseurs de matières premières.

L'anticipation doit aussi se faire au niveau des installations présentes au sein d'un site. En effet, une nouvelle production peut entraîner des modifications des installations ou des achats d'équipements. Ces deux paramètres sont à prendre en compte et conduisent à des actions. Tout d'abord, l'achat d'équipement reprend tout le processus décrit dans le chapitre 8.1.3.2.i. « Qualification des équipements », à savoir la création d'un cahier des charges, les étapes de tests d'acceptation (chez le fournisseur et sur site), puis les étapes de qualification et validation. Dans ce cas, un investissement est nécessaire ; la décision doit prendre en compte la stratégie du site, ainsi que l'utilisation qui pourrait être fait de cet équipement en plus du nouveau procédé en cours d'implantation. Ces décisions peuvent prendre du temps qui s'ajoutent au délai du fournisseur. Enfin, l'installation et la modification des trains d'équipements déjà présents sur le site comprend une étape de qualification.

8.1.4.3 Implantation d'un nouveau procédé : un projet multidisciplinaire

L'implantation d'une nouvelle production sur un site industriel est un projet global, incluant la quasi-totalité des services présents sur un site. Les actions à mettre en place sont nombreuses et doivent être anticipées. Des problèmes divers et variés peuvent survenir ce qui peut avoir un impact sur les délais fixés.

Dans le contexte de la crise de la COVID-19, l'implantation d'un nouveau projet et les délais à tenir n'ont pas qu'un impact stratégique et financier, ils ont aussi un impact sur les dates de mise sur le marché de médicament et *in fine*, sur le patient.

8.2 Des avancées majeures, une vision européenne modifiée

8.2.1 Des accélérations à différents niveaux

8.2.1.1 Niveau institutionnel

La crise de la COVID a entraîné très rapidement des efforts de recherche importants. Les principales plateformes de communication scientifique ont mis en place des outils de partage de l'information ciblé sur la COVID-19 avec des accès gratuits (106,107). De leurs côtés, les universités, ainsi que les différentes entreprises de l'industries pharmaceutiques, ont concentré leurs efforts de recherche sur différents secteurs : nouvelles indications de médicaments existant pour permettre de traiter la COVID-19 (Figure 37 (108)), recherche et développement de nouveaux vaccins, compréhension et description de la physiopathologie du virus SARS-COV-2 (108).

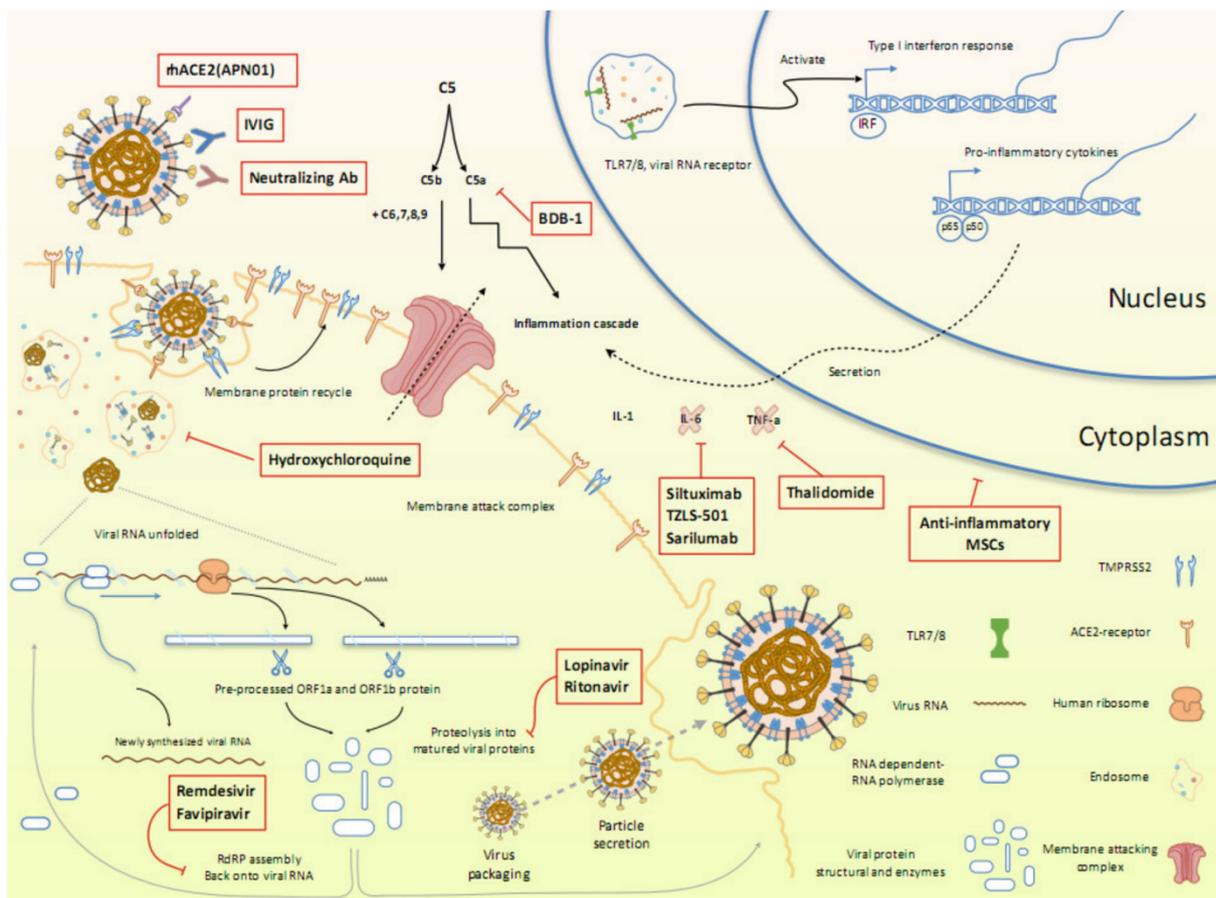


Figure 37 - État des lieux des essais de repositionnement pour le traitement du COVID-19 de médicament déjà sur le marché

En France, l'Agence National de la Recherche (ANR) a financé 234 projets sur une période allant de mars 2020 à janvier 2021, pour une somme de 32,2 millions d'euros (109).

Ces efforts de recherche ont conduit à de nombreux projets et essais cliniques. Des partenariats public/privé ont aussi permis d'accélérer l'industrialisation de médicaments comme la collaboration entre l'université d'Oxford et le laboratoire Astrazeneca.

8.2.1.2 Niveau réglementaire

Pour accompagner ces efforts de recherche, les autorités réglementaires ont revu leurs modes de fonctionnement et les procédures les guidant tout en conservant un niveau d'exigence élevée en termes de sécurité sanitaire. Ainsi, comme indiqué dans la note de l'Agence Européenne des Médicaments (ou European Medicine Agency (EMA)) (110), six points ont été identifiés pour accélérer les procédures de mise sur le marché.

L'EMA fournit un support au développement des médicaments sous formes d'Avis, soutenus par des experts scientifiques réunis au sein d'une cellule de crise. Un avis permet d'avoir une méthodologie de recherche satisfaisant aux dernières exigences réglementaires, tout en permettant un développement rapide, et permettant de fournir des médicaments de qualité, sûrs et efficaces (111). Payant de façon générale, ces avis sont ainsi gratuits dans le cadre de la COVID-19 et de la note de l'EMA (110). Cette absence de charges a pu permettre à des petites structures de type start-up d'établir des protocoles de recherches répondant aux standards européens, augmentant ainsi la probabilité de trouver un traitement rapidement.

De plus, les délais de rendu de l'avis ont été réduit à 20 jours au lieu de 40 à 70 jours en moyenne pour une procédure classique.

Une autre mesure importante de cette note permet l'accélération des procédures d'évaluation des protocoles de recherche et la mise en place de Revue Continue des données ou Rolling Review. Cette procédure permet, dans des situations d'urgences, d'évaluer les données issues des phases de recherche et développement de manière anticipée et au fil de l'eau. Classiquement, des études sont conduites pour évaluer l'ensemble des paramètres de qualité, sécurité et efficacité d'un médicament. Les données sont alors compilées et soumises à l'EMA. Celle-ci évalue alors ces données et rend un avis. Dans le cadre d'une Revue Continue des données, celles-ci sont générées, mises en forme et envoyées directement à l'EMA qui

peut les évaluer et les ajouter au dossier réglementaire. Lorsque d'autres données sont générées, ce même processus est suivi et les éléments soumis sont aussi ajoutés au dossier.

Pour profiter de ce système de Revue Continue des données, les candidats-médicaments doivent être « *des produits d'importance stratégique dans le contexte de la pandémie, avec une preuve de contexte établie et supporté par des données cliniques, sans problèmes bloquants identifiées et avec des éléments permettant de constituer un dossier dans les quatre mois suivants le début de la revue continue* » (110).

D'un point de vue plus pratique, cette Revue Continue des données passe par le format en ligne du CTD, soit le eCTD au niveau du module 2. Plusieurs cycles de Revue Continue, composés de discussion entre le demandeur et l'EMA, peuvent être réalisés.

Les procédures d'autorisation de mise sur le marché ont aussi été accélérées. Ainsi, lors de la crise sanitaire de la COVID-19, dans le cadre d'une procédure de revue classique d'un dossier, les autorités se sont engagées à rendre un avis en 150 jours au lieu de 210 habituellement. Comme précisé dans la note, ce délai de 150 jours est indicatif et a été plus court dans la réalité. La procédure de Revue Continue a permis également de réduire encore ces délais (112).

8.2.1.3 Niveau de la recherche, développement et industrialisation

Supportés par les adaptations de la réglementation ainsi que par des investissements internes et étatiques, les laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans la recherche d'un candidat-vaccin pour endiguer la pandémie. Ainsi, en novembre 2021, on comptabilise environ 200 candidats-vaccins en développement pré-clinique et environ 130 en développement clinique (113). Soit un nombre considérable de potentiels vaccins. A titre de comparaison, le virus du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a été découvert en 1983 et il a fallu attendre 1986 pour que le premier candidat-vaccin ne soit testé. Les investissements des laboratoires avaient pourtant été conséquents et, bien que les mécanismes d'actions soient très différents, il n'existe toujours aucun vaccin contre le VIH (114).

La crise sanitaire liée à la COVID-19 est exceptionnelle à de nombreux niveaux : des confinements à l'échelle mondiale, une quasi-mise à l'arrêt de l'économie, une réaction et un

effort à l'échelle du globe pour venir à bout de cette pandémie et la mise en lumière d'une technologie qui pourrait être une véritable révolution dans le domaine de la santé.

Découvert il y a 60 ans au moment de l'écriture de ces lignes par Jacques Monod, François Gros et François Jacob, l'Acide Ribonucléique messager (ARNm) est le support de l'expression génétique (115). Transcrit à partir de l'ADN, cette petite molécule est considérée comme une source de traitement potentiel depuis de nombreuses années. Ainsi, après une première expérience en 1990 démontrant la possibilité de traduire de l'ARNm injecté en protéine (116), une seconde expérience réalisée en 1993 a permis d'observer une réaction immunitaire contre le virus à l'origine de la grippe (*Myxovirus influenza*) (117). Néanmoins, depuis cette date et malgré les avancées de la recherche, aucun vaccin utilisant cette technologie n'a été mis sur le marché.

Il a fallu donc attendre la crise de la COVID-19 pour que les vaccins à ARNm démontrent tout leur potentiel. Plusieurs laboratoires ont cru et investi dans cette technologie au début de la pandémie. Pfizer, BioNtech, Moderna sont autant de laboratoires ayant développé des programmes de recherche centrés sur l'ARNm.

Cette phase de recherche et de développement a pu être accélérée par la simplicité de mettre au point l'élément principal de cette nouvelle génération de vaccin. En effet, séquencé pour la première fois en janvier 2020 (118), le génome du virus SRAS-CoV-2 est le seul élément nécessaire en première approche pour le développement d'un nouveau vaccin. Cet élément permet en effet de déterminer les parties du code génétique du virus conduisant à la synthèse de protéines-clés du virus et pouvant avoir un potentiel immunogène. A la suite de cette première détermination, des essais d'optimisations de l'ARNm brut vont être nécessaires. En effet, l'ARNm étant instable, l'ajout de séquences non codantes (queue poly-adénine) ou de bases azotées modifiées (pseudo-uraciles par exemple) permet la stabilisation de la substance active. Des premiers tests *in vitro* ont donc pu être lancés rapidement une fois ces travaux réalisés (119).

Avant même la fin de la phase de recherche et développement, les différents laboratoires pharmaceutiques ont débuté la production de vaccins pour pouvoir être prêts à livrer dès l'autorisation de mise sur le marché obtenue. Comme le montre la Figure 38 (120), de nombreuses étapes viennent jaloner la production d'une dose de vaccin. Ainsi, la première étape correspond à la production de la substance active. Dans le cadre de la production de

substances actives à ARNm, il s'agit de productions usant des principes de la biotechnologie. De plus, pour éviter toute contamination, ces productions ont lieu en milieu stérile.

Après une phase de production, une phase de purification est nécessaire. En effet, les ARNm ont tendance à former des ARNm double brins ou encore des ARNm circulaires. Ces séquences génétiques doivent donc être éliminées. Pour cela, des techniques utilisant la chromatographie (phase inverse par appariement d'ion, échange d'anion, ou d'affinité par capture par poly(dT)) sont développées (121).

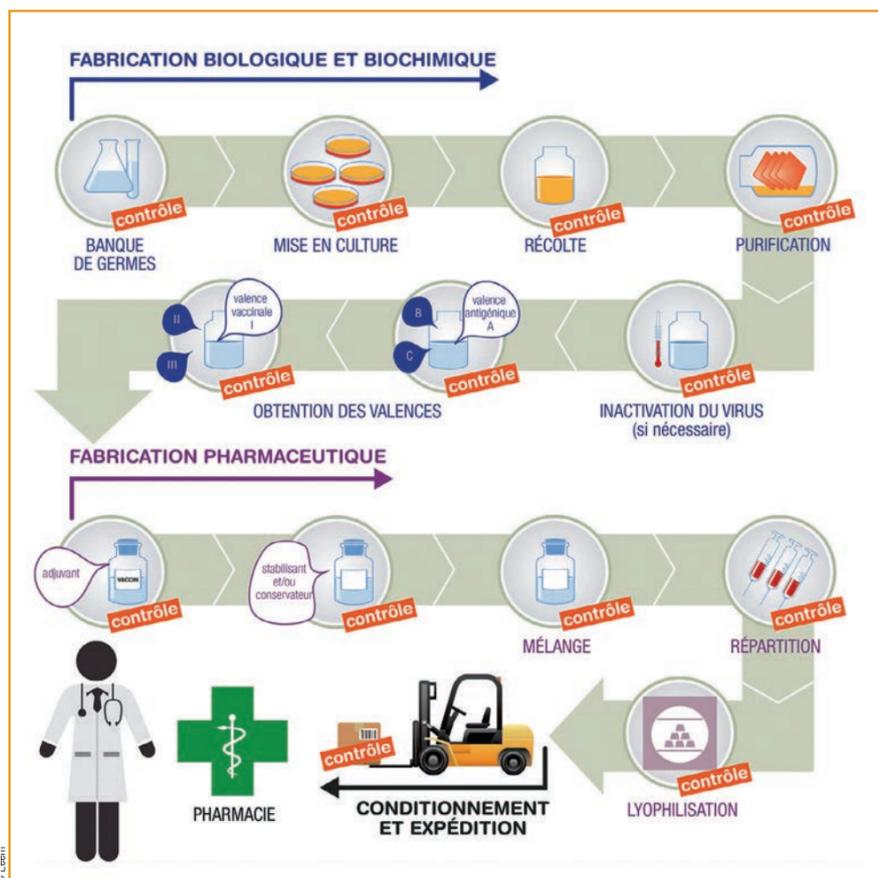


Figure 38 - Flux de production d'un vaccin

Une fois la production de la substance active effectuée, une mise en forme galénique de la substance active a été nécessaire. Très instable, l'ARNm a besoin d'être stabilisé et protégé pour conserver ses propriétés. La mise en forme galénique a donc eu une importance majeure pour assurer l'efficacité du vaccin. L'un des composants majeurs de cette mise en forme galénique est un lipide. Celui-ci permet d'encapsuler l'ARNm sous forme de nanoparticules (122). Ces nanolipides, couplés à des excipients permettant l'injection, offrent deux

avantages : ils protègent l'ARNm jusqu'à ce qu'il atteigne son site d'action et lui permettent aussi de franchir les barrières cellulaires.

Enfin, des contrôles interviennent tout au long de la production des vaccins pour assurer de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du vaccin avant son injection au patient.

Toutes les étapes conduisant à la mise sur le marché d'un nouveau médicament ont été conduite dans des délais extrêmement courts en 1,5 à 2 ans contre 7 à 10 ans en moyenne (123). L'ensemble de l'outil de recherche et de production des laboratoires pharmaceutiques a été tourné vers la recherche d'une solution à la pandémie. Ces efforts coordonnés ont permis, en un temps record, d'aboutir à une solution s'inscrivant dans une démarche de Santé Publique.

8.2.2 Mise sur le marché d'un vaccin en période de crise : histoire d'une synergie

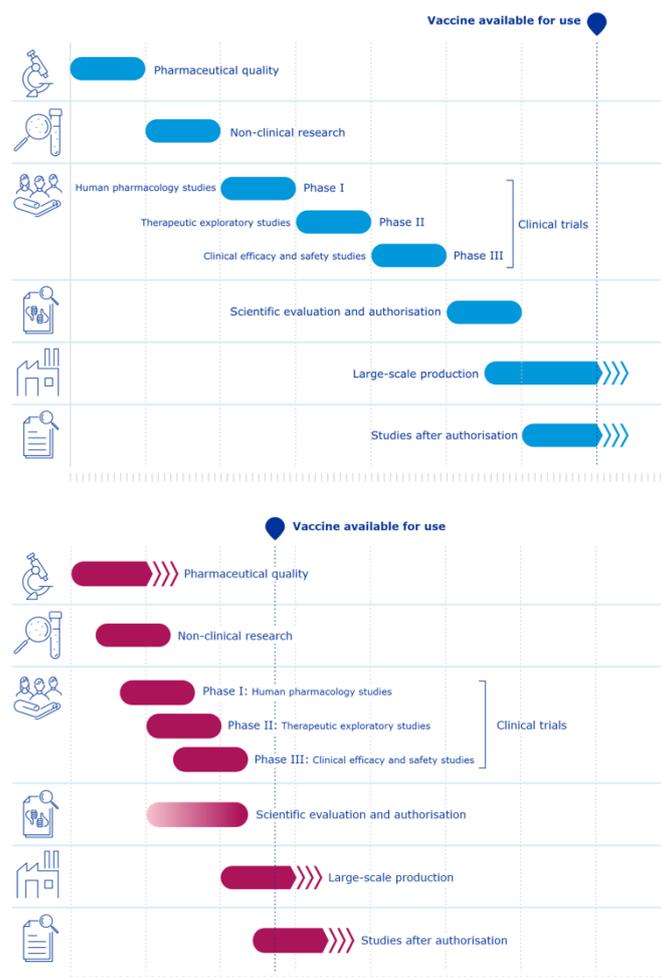


Figure 39 - Comparaison de la durée de développement d'un vaccin en temps normal et durant la crise du COVID-19

Politique, réglementaire, scientifique : trois niveaux qui, dans la crise de la COVID-19, ont joué un rôle déterminant pour réduire la mise sur le marché d'un médicament (Figure 39 (112)).

Les décisions politiques ont permis de donner un élan et un cadre pour trouver au plus vite une solution à cette crise. Les investissements, les partenariats public/privé ou encore l'orientation des différentes institutions étatiques ou scientifiques ont été des catalyseurs pour sortir de cette crise.

Les instances réglementaires ont permis l'accélération des démarches et ont apporté un soutien aux différents projets prometteurs par la mise à disposition d'experts scientifiques, mais aussi par la mise en place de système simplifiant la revue des données (Revue Continue des données).

Enfin, la recherche publique et privée, couplée à l'outil de production des industries, ont permis de mettre sur le marché des solutions à cette crise dans un délai réduit. Les différents acteurs de l'industrie du médicament ont su capitaliser sur des années de recherche, ainsi que sur leur expertise de la production pour apporter une solution au monde.

6. Conclusion générale

Pour la première fois depuis le début du millénaire, le monde a fait face à une pandémie d'une ampleur majeure. Rarement, au cours de l'histoire, une pandémie n'a été aussi ubiquitaire. Les plus grandes pestes historiques ont touché principalement l'Europe et l'Asie, mais celles-ci ne s'étaient pas développées à l'échelle du globe.

La mondialisation a accéléré la propagation d'une maladie qui semblait banale à première vue, mais qui a *in fine* bouleversée le monde. Crise sanitaire ayant conduit à des confinements généralisés des populations, stratégies pour contenir l'évolution de la propagation du virus et mesures pour contrer les conséquences économiques des décisions politiques permettent de résumer cette crise.

En France, la crise de la COVID-19 a permis de révéler les forces et les faiblesses du système de santé, ainsi que des plans de prévention en cas d'émergence de nouvelles épidémies. Ainsi, bien qu'une anticipation de la France à un événement de ce type est notable, l'état réelle de préparation n'a pas permis de maîtriser l'évolution de l'épidémie. Les capacités logistiques,

portées par les stocks stratégiques, se sont révélées défailantes, et les chaînes de décisions administratives se sont révélées rigides et loin des territoires. Il a fallu une résilience importante des hôpitaux, ainsi qu'un volontarisme des différents acteurs pour surpasser la première vague. La gestion s'est révélée plus efficace par la suite, sans pour autant réussir à maîtriser l'ensemble de l'évolution pandémique.

Durant cette crise, la communauté scientifique a su réagir de manière rapide et coordonnée. La transmission des informations, ainsi que la mise à disposition en libre accès des données, a permis une compréhension rapide du mécanisme d'action du virus. De plus, l'investissement dans la recherche par les États, ainsi que par les entreprises, a permis la découverte rapide de solution industrielle pour vaincre le virus par le biais de vaccins. De leur côté, les industries ont su mettre à disposition les ressources nécessaires pour développer, valider, puis produire en conformité avec les requis réglementaires et les plannings de production ces nouveaux vaccins. Enfin, le travail des autorités sanitaires et réglementaires pour réduire drastiquement les délais de revues des dossiers d'autorisation de mise sur le marché est la dernière pierre apportée à l'édifice de ce succès médical à portée sanitaire majeure.

Ainsi, la campagne de vaccination, réussie, permet à la France et à l'Union européenne de surmonter la crise sanitaire de la COVID-19 cherchant désormais à vivre avec le virus et lui permettant de porter un autre regard sur son avenir.

7. Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : pandémie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pand%C3%A9mie/57587>
2. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Coronavirus [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_1
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;7.
4. Bessaudou Lachaud C. La peste de 1347 en France [Internet]. Limoges; 1994 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-73002>
5. Littman R. The plague of Athens: epidemiology and paleopathology. *Mt Sinai J Med N Y* [Internet]. 2009 [cité 2 juin 2022]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787658/#:~:text=Abstract,of%20the%20city's%20population%2C%20died.>
6. Sardon JP. De la longue histoire des épidémies au Covid-19. *Anal Popul Avenir* [Internet]. avr 2020 [cité 2 juin 2022]; Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02557027>
7. Souplos MA. Impact of the plague in Ancient Greece. *Infect Dis Clin North Am*. mars 2004;18(1):45-51.
8. Sierra Martin C. En 430 av. J.-C., la mystérieuse peste d'Athènes a fait des dizaines de milliers de morts [Internet]. *National Geographic*. 2021 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/histoire/en-430-av-j-c-la-mysterieuse- peste-dathenes-a-fait-des-dizaines-de-milliers-de-morts>
9. Haas C. La peste antonine. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 avr 2006;190(4):1093-8.
10. Dupain P. Histoire du concept d'anxiété : de la théorie des humeurs à la biologie moléculaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 déc 2014;172(10):831-9.
11. Boudon-Millot V. Les Anciens face à une maladie nouvelle : de la peste d'Athènes à la peste antonine | Odysseum [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://eduscol.education.fr/odysseum/les-anciens-face-une-maladie-nouvelle-de-la- peste-dathenes-la- peste-antonine>
12. Barry S, Gualde N. La Peste noire dans l'Occident chrétien et musulman, 1347–1353. *Can Bull Med Hist*. 1 oct 2008;25(2):461-98.
13. Renouard Y. La peste noire de 1348-1350. *Commentaire*. 5 juin 2020;170(2):299-308.
14. Zenner R. Diffusion de la peste noire en europe 1347-1351.png — Wikipédia [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diffusion_de_la_ peste_noire_en_europe_1347-1351.png
15. Le Roy Ladurie E. Histoire humaine et comparée du climat. Tome 1 : Canicules et glaciers : XIIIe - XVIIIe siècles. [Internet]. FAYARD. PARIS; 2004 [cité 2 juin 2022]. Papier, 745 p. Disponible sur: <https://side.developpement-durable.gouv.fr/Default/doc/SYRACUSE/72151/histoire-humaine-et-comparee-du-climat-tome-1-canicules-et-glaciers-xiii-xviii-siecles>
16. Devaux CA. Small oversights that led to the Great Plague of Marseille (1720–1723): Lessons from the past. *Infect Genet Evol*. 1 mars 2013;14:169-85.
17. Bouissou A. Evolution de la médecine occidentale à travers le prisme de la deuxième épidémie de peste de 1346 à 1898. De la médecine scolastique à la médecine expérimentale [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1902/>

18. Hempel S. John Snow. *The Lancet*. 13 avr 2013;381(9874):1269-70.
19. Organisation Mondiale de la Santé. Choléra [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
20. Grevs Mühl S. Cartographie : John Snow et la topographie du choléra. In: Delaurenti B, Roux TL, éditeurs. *De la contagion* [Internet]. Editions Vendémiaire; 2020 [cité 2 juin 2022]. p. 65-72. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03040608>
21. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera (John Snow [Internet]. 1855 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ph.ucla.edu/epi/snow/snowbook.html>
22. Rédaction AlloDocteurs. Histoire de la médecine : John Snow et le choléra [Internet]. AlloDocteurs. 2017 [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/maladies-maladies-infectieuses-et-tropicales-cholera-histoire-de-la-medecine-john-snow-et-le-cholera-22920.html>
23. Mordant P. La grippe espagnole 1918-1919 [Internet]. Société de Pneumologie de Langue Française. 2020 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://splf.fr/la-grippe-espagnole-1918-1919euses-lallergologie-2-2/>
24. Guénel J. La grippe « espagnole » en France en 1918-1919 [Internet]. 2004 [cité 2 juin 2022]. 165-176 p. (*Histoire des Sciences médicales*; vol. 38 (2)). Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2004x038x002/HSMx2004x038x002x0165.pdf>
25. Barbier M. « La grippe de 1918-1919 dans un service de l'Hôpital Saint-Antoine » cité dans J.-J. Becker, « 20 millions de morts ! La grippe espagnole a frappé », article paru dans *L'Histoire*, n°40, décembre 1981, p. 82. 1919.
26. Zylberman P. Comme en 1918 ! La grippe « espagnole » et nous. *médecine/sciences*. août 2006;22(8-9):767-70.
27. Seytre B. Histoire de la recherche sur le Sida. *FeniXX*; 1995. 156 p.
28. Sidaction. Données épidémiologiques VIH/sida monde - 2020 [Internet]. Sidaction. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://sidaction.org/donnees-epidemiologiques-vihsida-monde-2020>
29. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights | *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2747>
30. Kim J, Vasan S, Kim JH, Ake JA. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. *J Int AIDS Soc* [Internet]. nov 2021 [cité 4 juin 2022];24(S7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25793>
31. Pinell P. Une épidémie politique. La lutte contre le sida en France (1981-1996). Presses Universitaires de France; 2016. 632 p.
32. Saout C. The fight against AIDS: the face-to-face between associations and the government. *Trib Sante*. 28 avr 2015;46(1):25-30.
33. Rigoulet L. La fureur créatrice des années sida - Sortir - *Télérama.fr* [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.telerama.fr/le-dossier/la-fureur-creatrice-des-annees-sida,N5152740.php#:~:text=Dans%20les%20ann%C3%A9es%201980%2C%20l'urgence%20de%20frapper%20les%20consciences.>
34. Santé Publique France (SPF). Vingt ans d'évolution des connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France métropolitaine. Enquête KABP, ANRS-ORS-Inpes-IReSP-DGS. Numéro thématique. *VIH/sida en France : données de surveillance et études* [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/vingt-ans-d-evolution-des-connaissances-attitudes-croyances-et-comportements-face-au-vih-sida-en-france-metropolitaine.-enquete-kabp-anrs-ors-in>
35. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure,

- Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.
36. Canavaggio P. Profil clinique d'une cohorte de patients ayant bénéficié d'une recherche de virus A(H1N1) 2009 au SAU d'un hôpital référent au cours de la pandémie 2009 [Internet]. [Paris]: Université Paris Diderot Paris 7; 2011 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3667_CANAVAGGIO-THESE.pdf
 37. Milon A. La gestion d'une crise sanitaire : la pandémie de grippe A (H1N1) [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r10-270/r10-270_mono.html
 38. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet Lond Engl*. 8 janv 1966;1(7428):76-7.
 39. Rafiq D, Batool A, Bazaz MA. Three months of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(4):e2113.
 40. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. In: *Advances in Virus Research* [Internet]. Academic Press; 2006 [cité 19 août 2020]. p. 193-292. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352706660053>
 41. Boheemen S van, Graaf M de, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic Characterization of a Newly Discovered Coronavirus Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome in Humans. *mBio* [Internet]. 31 déc 2012 [cité 19 août 2020];3(6). Disponible sur: <https://mbio.asm.org/content/3/6/e00473-12>
 42. Saberi A, Gulyaeva AA, Brubacher JL, Newmark PA, Gorbalenya AE. A planarian nidovirus expands the limits of RNA genome size. *PLOS Pathog*. 1 nov 2018;14(11):e1007314.
 43. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, éditeurs. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 3087 p.
 44. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(7):2657.
 45. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 15 mai 2003;348(20):1967-76.
 46. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 8 nov 2012;367(19):1814-20.
 47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.
 48. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
 49. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. avr 2020;5(4):536-44.
 50. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* [Internet]. [cité 2 juin 2022];12(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138423/>
 51. Rafiq D, Batool A, Bazaz MA. Three months of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(4):e2113.
 52. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
 53. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic

virologique. NPG Neurol. oct 2021;21(125):297-303.

54. Société Française de Médecine Générale. Définition d'un cas COVID ambulatoire par le biais d'une étude narrative et d'une étude typologique d'une cohorte de 1 500 patients ambulatoires [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: http://www.sfmng.org/publications/les_theses/definition_dun_cas_covid_ambulatoire_par_le_biais_dune_etude_narrative_et_dune_etude_typologique_dune_cohorte_de_1_500_patients_ambulatoires.html

55. Gerlier D, Plumet S, Herschke F. Dynamique de l'ARNome du virus de la rougeole. Virologie. 1 mai 2007;11(3):231-45.

56. Ministère de la Santé. Tableau comparatif: les tests disponibles et leurs indications [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexe_2_-_tableau_des_tests_disponibles_et_leurs_indication1.pdf

57. Deroche C, Jomier B, Vermeillet S. Santé publique : pour un nouveau départ - Leçons de l'épidémie de covid-19 - Rapport [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r20-199-1/r20-199-17.html>

58. Pittet D, Boone L, Moulin AM, Briet R, Parneix P. Mission indépendante nationale sur l'évaluation de la gestion de la crise Covid-19 et sur l'anticipation des risques pandémiques - Rapport final [Internet]. Vie publique.fr. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/279851-gestion-crise-covid-et-anticipation-de-risques-pandemiques-rapport-final>

59. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>

60. Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Europe). 2019-nCoV outbreak: first cases confirmed in Europe [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/pages/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe>

61. Gouvernement français. Plan « Pandémie grippale » [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/risques/plan-pandemie-grippale>

62. Our World in Data. COVID-19 Data Explorer [Internet]. Our World in Data. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer>

63. Gouvernement français. Données hospitalières relatives à l'épidémie de COVID-19 (SIVIC) - data.gouv.fr [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-hospitalieres-relatives-a-lepidemie-de-covid-19/>

64. Ministère de la Santé. La gestion des alertes et des crises sanitaires - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/securite-sanitaire/article/la-gestion-des-alertes-et-des-crises-sanitaires>

65. Ministère de la Santé. Système de santé, médico-social et social - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/systeme-de-sante-et-medico-social/article/systeme-de-sante-medico-social-et-social>

66. Santé Publique France (SPF). Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous>

67. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). L'Anses en quelques mots [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2013 [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-en-quelques-mots>

68. Portail des Agences Régionales de Santé (ARS). Qu'est-ce qu'une agence régionale de

- santé ? [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/quest-ce-quune-agence-regionale-de-sante>
69. Bauquet N. L'action publique face à la crise du Covid-19 [Internet]. Institut Montaigne. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/publications/laction-publique-face-la-crise-du-covid-19>
70. Péron M. Analyse d'une crise : éléments quantitatifs sur le choc Covid-19 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cae-eco.fr/analyse-dune-crise-element-quantitatifs-sur-le-choc-covid-19>
71. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data [Internet]. 5 mars 2020 [cité 5 juin 2022]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-stringency-index>
72. Direction de l'Information Légale et Administrative (DILA). COVID-19 : les réponses économiques de l'Union européenne en débat [Internet]. vie-publique.fr. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/274003-covid-19-les-reponses-economiques-de-lunion-europeenne-en-debat>
73. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Datavisualisations | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/datavisualisations>
74. Santé Publique France (SPF). Comment évolue l'adhésion des Français aux mesures de prévention contre la Covid-19 ? Résultats de la vague 32 de l'enquête CoviPrev [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/comment-evolue-l-adhesion-des-francais-aux-mesures-de-prevention-contre-la-covid-19-resultats-de-la-vague-32-de-l-enquete-coviprev>
75. Moulin L, Boni M, Cluzel N, Gary P, Le Guyader S, Levert M, et al. L'épidémiologie basée sur les eaux usées, un outil innovant pour le suivi sanitaire des populations : l'exemple du réseau Obépine, sentinelle de l'épidémie de Covid-19. Tech Sci Méthodes. 9 nov 2021;(COVID-19):21-30.
76. Haute Autorité de Santé (HAS). DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234893/fr/dexamethasone-krka-dexamethasone
77. Thomas M. Un an après Mauricette, retour sur une année de vaccination anti-Covid [Internet]. AlloDocteurs. 2021 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/un-an-apres-mauricette-retour-sur-une-annee-de-vaccination-anti-covid-32197.html>
78. Santé Publique France (SPF). CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>
79. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Recours à la vaccination contre le Covid-19 : de fortes disparités sociales | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/etudes-et-resultats/recours-la-vaccination-contre-le-covid-19-de>
80. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Les avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la>

strategie-vaccinale

81. Organisation Mondiale de la Santé. VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés [Internet]. CovidTracker. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>
82. Haute Autorité de Santé (HAS). Vaccination dans le cadre de la Covid-19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19
83. Rozier G. VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés [Internet]. CovidTracker. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>
84. Santé Publique France (SPF). Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
85. Institut Montaigne. Les États face au Coronavirus [Internet]. Institut Montaigne. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/dossiers/europe-les-etats-face-au-coronavirus>
86. Kefalas A, Haglund H. Gérer le Covid-19, un tour d'Europe - Fondation Robert Schuman [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.robertschuman.eu/fr/librairie/0256-gerer-le-covid-19-un-tour-d-europe>
87. Yarmol-Matusiak EA, Cipriano LE, Stranges S. A comparison of COVID-19 epidemiological indicators in Sweden, Norway, Denmark, and Finland. *Scand J Public Health*. 1 févr 2021;49(1):69-78.
88. Orłowski EJW, Goldsmith DJA. Four months into the COVID-19 pandemic, Sweden's prized herd immunity is nowhere in sight. *J R Soc Med*. 1 août 2020;113(8):292-8.
89. Présidence de la République. Déclaration de M. Emmanuel Macron, président de la République, sur la mobilisation face à l'épidémie de COVID-19, la guerre sanitaire contre le coronavirus et sur les nouvelles mesures adoptées (report du 2e tour des municipales, suspension des réformes [Internet]. Vie publique.fr. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/discours/273933-emmanuel-macron-16-mars-2020-coronavirus-confinement-municipales>
90. Association Européenne des Pharmaciens d'Hôpitaux (AEPH). European List of Emergency Medicines [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.eahp.eu/practice-and-policy/european-list-emergency-medicines>
91. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://list.essentialmeds.org/>
92. Biot J. Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels : rapport au Premier ministre [Internet]. Vie publique.fr. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/274702-mission-strategique-pour-reduire-les-penuries-de-medicaments-essentiels>
93. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 juill 20, 2016.
94. Code de la santé publique - Article L5111-1 - Légifrance [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
95. Feroyard A. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe [Internet]. 2014 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013>
96. Parlement Européen. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. OJ L nov 6, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
97. Herbreteau J. La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le

- Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives - UPthèses - Les thèses en ligne de l'Université de Poitiers [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/56940>
98. Ministère de la Santé. Principe actif ou substance active [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/principe-actif-ou-substance-active>
99. Buisine L. La qualite et son management en industrie pharmaceutique: s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nouveaux horizons? :108.
100. Directeur Général de l'ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
101. European Medicines Agency (EMA). ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients>
102. Nalys. Le cycle V dans le monde pharmaceutique [Internet]. Nalys-group.com. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique>
103. Commission Européenne. EudraLex - Volume 4 [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
104. European Medicines Agency (EMA). ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures>
105. European Medicines Agency (EMA). ICH Q14 Analytical procedure development [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q14-analytical-procedure-development>
106. Plateforme Elsevier. Novel Coronavirus (Covid-19) Directory [Internet]. Elsevier.com. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/novel-coronavirus-covid-19>
107. National Institutes of Health | Coronavirus [Internet]. NIH COVID-19 Research. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://covid19.nih.gov/homepage>
108. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(7):2657.
109. Bouvet P, Borrás C, Courtet C, Dunon-Bluteau D, Navarette A, Senni N. Mobilisation de l'Agence nationale de la recherche pour la recherche COVID-19 : 234 projets de recherche financés pour un montant global de 32,2 millions d'euros [Internet]. Agence nationale de la recherche. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://anr.fr/fr/actualites-de-lanr/details/news/mobilisation-de-lagence-nationale-de-la-recherche-pour-la-recherche-covid-19-234-projets-de-reche/>
110. European Medicines Agency (EMA). Initiatives acceleration development support evaluation procedures covid 19 treatments vaccines [Internet]. [cité 2 juin 2022] p. 7. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
111. European Medicines Agency (EMA). Du laboratoire au patient: Le voyage d'un médicament évalué par l'EMA [Internet]. 2020 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_fr.pdf
112. Glanville D. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring

- [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
113. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
114. Feraoun Y, Maisonnasse P, Grand RL, Beignon AS. COVID-19, des vaccins à la vitesse de l'éclair. *médecine/sciences*. 1 août 2021;37(8-9):759-72.
115. Institut Pasteur. Découverte de l'ARN messenger, en 1961 [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/decouverte-arn-messenger-1961>
116. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 23 mars 1990;247(4949 Pt 1):1465-8.
117. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol*. juill 1993;23(7):1719-22.
118. Institut Pasteur. Institut Pasteur sequences the whole genome of the coronavirus, 2019-nCoV [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/institut-pasteur-sequences-whole-genome-coronavirus-2019-ncov>
119. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. nov 2008;16(11):1833-40.
120. Blin A. The development of a vaccine - a highly regulated process. *Actual Pharm*. 1 mai 2021;60(606):45-8.
121. Vergauwen L, El Hajjami N, Brantner M, Mantri S, Cebi B. Manufacturing Strategies for mRNA Vaccines and Therapeutics [Internet]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/technical-documents/technical-article/pharmaceutical-and-biopharmaceutical-manufacturing/vaccine-manufacturing/manufacturing-strategies-for-mrna-vaccines>
122. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Controlled Release*. 10 nov 2015;217:345-51.
123. Les entreprises du médicament. Le développement d'un vaccin en temps normal et dans le contexte d'une pandémie [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/le-developpement-dun-vaccin-en-temps-normal-et-dans-le-contexte-dune-pandemie>
124. Faculté de pharmacie de Lille. Le jour J - Faculté de pharmacie [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacie.univ-lille.fr/theses-et-memoires-dinternat/le-jour-j>

Annexes

Annexe I : Comparatif des différents tests de dépistage du COVID-19 (56)

	TEST RT-PCR		TEST ANTIGÉNIQUE	AUTOTEST
	Prélèvement naso-pharyngé (oro-pharyngé en 2 nd e intention)	Prélèvement salivaire		
Disponibilité	Prélèvement pouvant être délocalisé dans tout lieu présentant des garanties suffisantes de qualité et de sécurité sanitaire, analyse dans un laboratoire de biologie médicale.		Prélèvement et rendu du résultat pouvant être délocalisés dans tout lieu présentant des garanties suffisantes de qualité et de sécurité sanitaire ou dans les locaux où exercent habituellement les professionnels de santé habilités.	Les autotests sont disponibles : • à l'achat dans les pharmacies d'officine depuis le 12 avril ; • Lors d'opérations de dépistage itératifs menées par un employeur public, un employeur privé, un établissement de formation ou d'enseignement, un centre d'hébergement ou d'accueil collectif pour mineur ; • Lors de la mise à disposition par l'organisateur d'un événement ou d'une manifestation à caractère culturel, récréatif ou sportif ou par le responsable d'un établissement recevant du public.
Délai de rendu des résultats	24 heures ou moins.		15 à 30 minutes selon notice.	15 à 30 minutes selon notice.
Confirmation	Pas nécessaire		Obligatoire par RT-PCR après résultat positif.	En cas de résultat positif, confirmation obligatoire par test RT-PCR pour déclencher les opérations de contact-tracing.
Identification des variants d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Criblage de tous les résultats positifs. • Séquençage aléatoire dans le cadre des enquêtes flash et séquençage ciblé dans certaines indications : échecs vaccinaux, réinfections, formes graves, échantillonnage de clusters, etc. • Séquençage des criblages positifs aux mutations E484K et E484Q. • Séquençage pouvant être réalisé à la demande d'une ARS. 		Criblage demandé pour tous les tests antigéniques positifs. Nécessite un second prélèvement.	Criblage de tous les résultats positifs sur le prélèvement naso-pharyngé réalisé pour confirmation par RT-PCR.
Coût	44 € Prise en charge sur présentation d'un justificatif		22 à 45 € Prise en charge sur présentation d'un justificatif	Achat privé dans les pharmacies d'officine à un prix limite de vente fixé à 5,20€ et au prix de vente en gros est fixé à 3,70€. Pris en charge par l'Assurance Maladie pour les aides à la personne professionnelle (services à domicile, accueillants familiaux) en contact avec des personnes fragiles (personnes âgées ou en situation de handicap).
Intégration dans le système de contact-tracing	Remontée des résultats positifs comme négatifs via SI-DEP. Interconnexion avec les logiciels des laboratoires.		Remontée des résultats positifs comme négatifs via SI-DEP.	Renseignement conseillé sur le site monautotest.gouv.fr , intégration dans SÍDEP uniquement lors du test RT-PCR de confirmation.
Indications d'usage chez les personnes ayant un schéma vaccinal complet	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2, toute personne, même ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet, doit réaliser un test diagnostique (RT-PCR ou test antigénique) et s'isoler en attendant le résultat du test réalisé. • En cas de contact à risque, le risque est considéré comme modéré : la personne doit donc réaliser un test diagnostique (RT-PCR ou antigénique) immédiatement et à J7. La quarantaine n'est pas requise sauf en cas d'immunodépression grave. 			

S19020201 - DS/PF/COM - 1/3

	TEST RT-PCR		TEST ANTIGÉNIQUE	AUTOTEST
	Prélèvement naso-pharyngé (oro-pharyngé en 2 nd e intention)	Prélèvement salivaire		
Personnes en charge du prélèvement	Médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien, masseur-kinésithérapeute ou infirmier. Sous leur responsabilité : manipulateur d'électroradiologie médicale, technicien de laboratoire médical, préparateur en pharmacie, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier ou étudiant ayant validé sa première année en médecine, chirurgie dentaire, pharmacie, maïeutique, masso-kinésithérapie ou soins infirmiers, sapeur-pompier ou secouriste d'une AASC titulaire de l'unité d'enseignement premier secours en équipe de niveau 1 ou médiateurs LAC.	Sous la responsabilité d'un professionnel de santé.	Médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien, masseur-kinésithérapeute ou infirmier. Sous leur responsabilité : manipulateur d'électroradiologie médicale, technicien de laboratoire médical, préparateur en pharmacie, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier ou étudiant ayant validé sa première année en médecine, chirurgie dentaire, pharmacie, maïeutique, masso-kinésithérapie ou soins infirmiers, sapeur-pompier ou secouriste d'une AASC titulaire de l'unité d'enseignement premier secours en équipe de niveau 1 ou médiateurs LAC.	Réalisation de l'autotest par l'utilisateur après conseil du professionnel ayant fourni l'autotest et lecture des conditions d'utilisation fournies par le fabricant. Pour les enfants âgés de 3 à 15 ans : • 3-11 ans : Prélèvement par un professionnel de santé ou un médiateur LAC, un parent ou un personnel formé à cet effet (auto-prélèvement possible si l'enfant est à l'aise) ; • 11-15 ans : Auto-prélèvement possible.
Phase analytique	Analyse dans un laboratoire de biologie médicale par un biologiste.		Relève d'un médecin, d'un pharmacien, d'un infirmier, d'un chirurgien-dentiste, d'une sage-femme ou d'un masseur kinésithérapeute. Seuls ces professionnels peuvent communiquer le résultat du test.	Réalisation de l'autotest par l'utilisateur après conseil du professionnel ayant fourni l'autotest et lecture des conditions d'utilisation fournies par le fabricant. Pour les enfants âgés de 3 à 15 ans : • 3-11 ans : réalisation et lecture du test par un professionnel de santé ou un médiateur LAC, un parent ou un personnel formé à cet effet ; • 11-15 ans : lecture du résultat supervisée par un adulte précédemment cité.
Fiabilité	Naso-pharyngé : test de référence, sensibilité et spécificité autour de 100% (gold standard), peut être limité par les conditions de prélèvement et pour certaines variantes difficilement détectables en naso-pharyngé. Salivaire : sensibilité supérieure à 80% (perte de sensibilité estimée entre 3% et 13% par la HAS).		Sensibilité demandée supérieure à 80% et spécificité supérieure à 99%, les résultats cliniques révèlent une sensibilité inférieure, de l'ordre de 66-74% et une spécificité 93-99% du fait notamment des conditions d'utilisation.	Sensibilité demandée supérieure à 80% et spécificité supérieure à 99%. Les résultats cliniques révèlent une sensibilité plus faible compte tenu du prélèvement nasal et de l'auto-prélèvement limitant la fiabilité. Compensé par un usage itératif fréquent (1 à 2x par semaine).
Acceptabilité	Prélèvement invasif	Bonne acceptabilité (70% en milieu scolaire)	Prélèvement invasif (acceptabilité 10% à 15% en milieu scolaire)	Plus de 75% des lycéens et des enseignants jugent utile de déployer des autotests dans les lycées. Plus de 50% des lycéens et des enseignants jugent la fréquence recommandée des autotests adaptée.

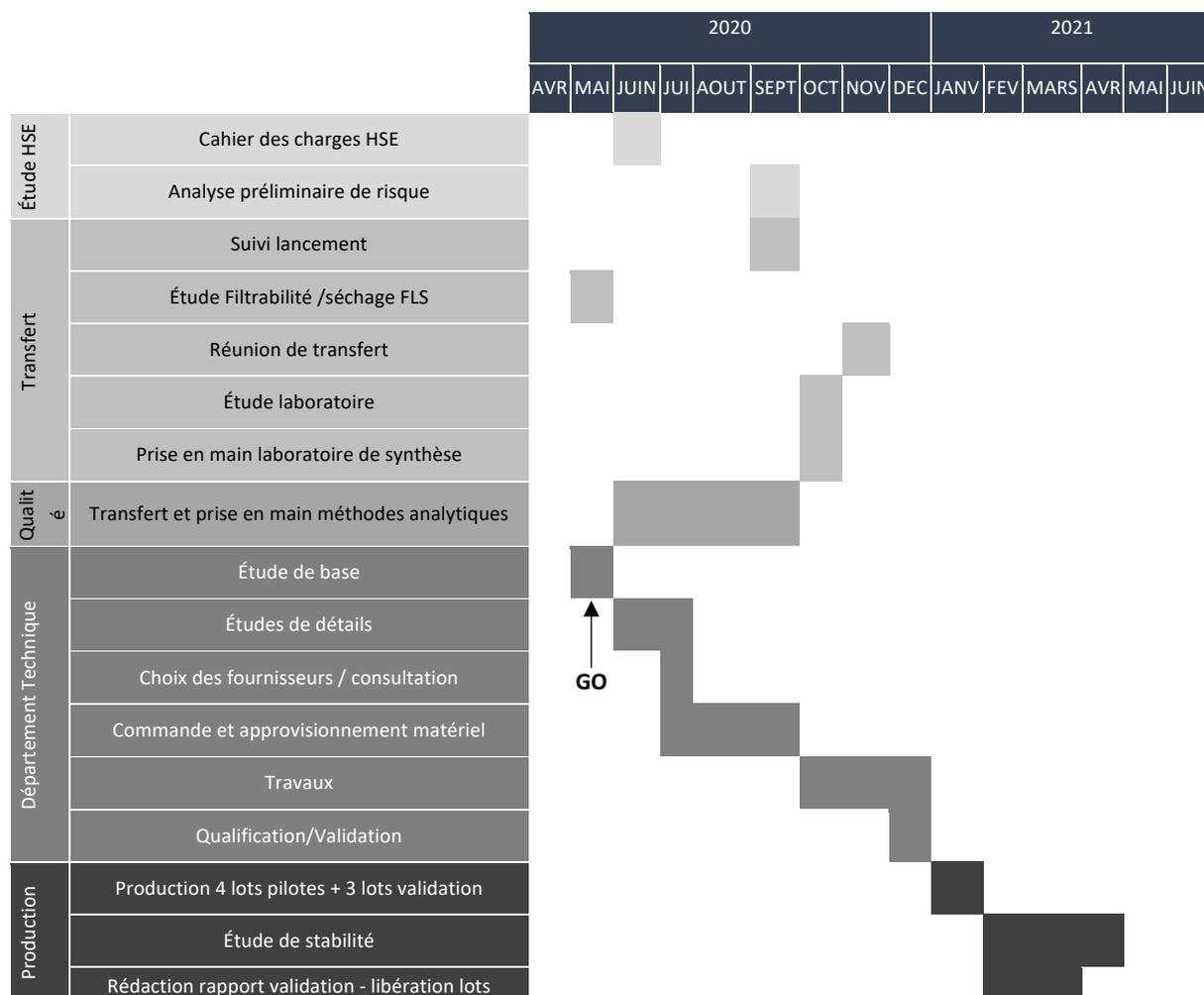
S19020201 - DS/PF/COM - 1/3

TABLEAU COMPARATIF : LES TESTS DISPONIBLES ET LEURS INDICATIONS

	TEST RT-PCR		TEST ANTIGÉNIQUE	AUTOTEST
	Prélèvement naso-pharyngé (oro-pharyngé en 2 ^{ème} intention)	Prélèvement salivaire		
Utilisation à visée diagnostique	Toutes les personnes, symptomatiques, asymptomatiques, contacts à risque, compte tenu de la fiabilité des résultats. Confirmation diagnostique d'un test antigénique ou autotest positif. Il s'agit du « gold standard » parmi les outils diagnostiques.	En seconde intention, pour les personnes symptomatiques ou contact à risque en cas de difficulté ou impossibilité à réaliser un prélèvement naso-pharyngé ou oro-pharyngé.	<p>Sur prélèvement naso pharyngé :</p> <p>Toutes les personnes dans le cadre d'un diagnostic, en priorité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les personnes symptomatiques de moins de 65 ans sans facteur de risque de forme grave, dans un délai inférieur ou égal à 4 jours après l'apparition des symptômes ; • les personnes asymptomatiques lorsqu'elles sont identifiées comme personnes contacts. A titre subsidiaire, pour les personnes asymptomatiques lorsque le professionnel réalisant le test l'estime nécessaire. <p>Il s'agit de l'outil diagnostique de choix dans le cadre de l'investigation d'un cluster. Il nécessite cependant une confirmation par RT-PCR si son résultat est positif.</p>	<p>Non recommandé pour les personnes symptomatiques et pour les personnes contact.</p> <p>Nécessite pour les résultats positifs une confirmation par RT-PCR.</p>
Utilisation à visée de dépistage ou de surveillance		Indiqué en première intention dans le cadre d'un dépistage itératif à large échelle sur une population ciblée, par exemple au sein d'écoles, collèges, personnels d'établissement de santé ou au sein d'ESMS (accueillant des personnes âgées ou handicapées), crèches, et pour le suivi itératif des clusters dans ces structures après la première investigation par tests antigéniques.	<p>Sur prélèvement naso-pharyngé en période de circulation active du virus, dans le cadre d'opérations de dépistage collectif organisées au sein de populations ciblées, d'investigations de cluster ou de suspicion de cluster, ou de tests à large échelle à visée épidémiologique sur un territoire déterminé.</p> <p>Sur prélèvement nasal, en seconde intention en période de circulation active du virus, dans le cadre d'opérations de dépistage itératif à large échelle organisées au sein de populations ciblées. Ces opérations sont organisées par un établissement d'enseignement ou une agence régionale de santé.</p>	<p>L'autotest est mis à disposition des personnes asymptomatiques âgées de plus de 3 ans.</p> <p>L'autotest est indiqué dans le cadre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'un dépistage collectif à large échelle au sein de population ciblée par un employeur public ou privé à destination de ses salariés ou agents ; • d'un dépistage ponctuel par l'organisateur d'un événement ou d'une manifestation à caractère culturel, récréatif, ou sportif, à destination des organisateurs et des participants ; • volonté privée suite à un achat d'autotest dans une pharmacie.
Intégration comme preuve dans le passe sanitaire «activité»	OUI, pendant 72 heures.	OUI, pendant 72 heures.	OUI, pendant 72 heures.	NON
Certificat de rétablissement dans le cadre du passe sanitaire «activité»	Produit un certificat de rétablissement valable entre 11 jours et 6 mois post infection.	Produit un certificat de rétablissement valable entre 11 jours et 6 mois post infection.	Produit un certificat de rétablissement valable entre 11 jours et 6 mois post infection.	NON

SANTÉ - DORSICOP - V3

Annexe II : Planning de production (Source : Maxime Lille)



SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

Au cours des siècles, les épidémies ont été des périodes d'incertitudes et de changement dans l'histoire de l'humanité. De la peste de Justinien au SIDA, en passant par la peste noire de 1345, les épidémies ont jalonné l'histoire humaine. La crise de la COVID-19 ne déroge pas à la règle. Crise sanitaire d'ampleur, elle a plongé le monde dans l'une des périodes les plus perturbantes de ce début de millénaire par le biais des confinements des populations. Derrière les images des villes désertes et de la nature qui reprend vie, la réalité sanitaire est dure et la gestion de l'épidémie difficile. A cette crise sanitaire vient s'ajouter des conséquences économiques dont les effets se feront ressentir pour des années. Malgré cela, la résilience des populations, des systèmes de santé, ainsi que les progrès scientifique et industriels ont permis d'offrir une solution au monde sous la forme d'un vaccin. Ceci a été possible que grâce aux adaptations de l'industrie pharmaceutique dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

Mots-clés :

- COVID-19
- Industrie du médicament
- Gestion de crise
- Pandémies
- Autorisation de mise sur le marché
- Coronavirus