



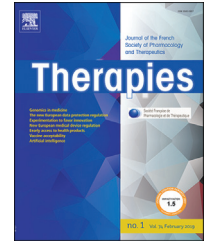
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



EDITORIAL

Lessons from the COVID-19 pandemic

Leçons de la pandémie de COVID-19

English version

The coronavirus disease (COVID) pandemic gives us a remarkable opportunity to reflect on the processes of evaluating and making available drugs to treat a new infection such as that induced by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

The need to respect the methodological rigour of assessing the benefits/harms balance of a drug use in a health emergency: the disastrous example of hydroxychloroquine

Just because there is a health emergency does not mean that a rigorous demonstration of a favourable benefits/harms balance of a potential new treatment should not be implemented. The implementation of a randomised comparison with a control group in such a situation is absolutely essential. A possible solution could be in this case (and only in the absence of available therapeutic alternatives), to propose the treatment concerned once the patients have been recruited in a single large national (or even international) clinical trial while awaiting the results. This solution would require a strong scientific hypothesis and solid experimental data, which was not the case with hydroxychloroquine, whose adverse cardiac reactions are otherwise well established [1,2]. To claim that the health emergency prevents (supposedly for ethical reasons) the performance of a study of sufficient power to rapidly evaluate the efficacy of a treatment on “hard” clinical criteria such as the passage to intensive care or mortality is a scandalous sham. It is precisely unethical! Given the very large number of patients infected at the beginning of the first wave of the pandemic (several hundred thousand patients), it would have been perfectly possible, given the means, to undertake such a study on thousands of patients from the start of the pandemic, as was subsequently organised. The difficulties mentioned in the next point are encountered.

The great difficulty encountered in France in organising very quickly a coordinated and nationally piloted clinical research in such a health crisis situation

Throughout the world, there was a great dispersion of energies (stimulated by the race for publications and scientific competition between teams). Finally, contribution of French teams to establishment of anti-COVID therapies can be described as relatively modest, at least in the initial phases of the pandemic. This state of affairs warrants collective reflection in order to provide France with the means for an appropriate response in the event of a future pandemic and to remove the administrative and regulatory obstacles that have been mentioned (for example for hydroxychloroquine) and that would have slowed down the rapid implementation of large-scale clinical trials in such an emergency health situation. The creation of the new agency, ANRS-MIE (Emerging Infectious Diseases) is a first response.

A plethora of uncontrolled observational studies have been published, most of them retrospective and therefore completely biased, preventing any valid conclusion on the effectiveness of the studied treatments. Epidemiology was used before being based on an initial rigorous demonstration of a favourable benefits/harms balance of the treatments studied with controlled trials (i.e. with randomisation versus control group). This was the case with tocilizumab. It was not until the results of the UK RECOVERY platform study [3–5] and the international REMAP-CAP study [6] that it was found to reduce the incidence of intensive care unit (ICU) admissions and mortality in severe COVID patients, but only in addition to corticosteroid therapy. In its absence, tocilizumab proved unfavourable in the RECOVERY study, which partly explains the heterogeneity of the results observed in the various controlled studies.

The need for a clear understanding of the disease pathophysiology (here COVID-19) and the mechanism of drug action: an antiviral is not anti-inflammatory and vice versa!

Experience acquired with COVID has made it possible to distinguish two successive phases of the disease: a first viral phase and a second inflammatory phase. Antivirals and monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein have been shown to be active if administered very early. Viral excretion measured from nasopharyngeal swabs was ultimately found to be very rapid in the first few days following the onset of symptoms of SARS-CoV-2 infection, explaining the initial difficulties in demonstrating a correlation, a priori expected, with remdesivir (the first anti-SARS-CoV-2 antiviral drug made available) between its effect on acceleration of the viral excretion kinetics and consequences on the subsequent clinical evolution in relation to the inflammatory phase (passage in intensive care and death in particular).

The antiviral drugs that have recently become available (molnupiravir, paxlovid) are all the more active against COVID if they are administered early from the onset of

symptoms. The same is true of dual monoclonal antibody drugs (casirivimab-imdevimab, Ronapreve®, from Roche laboratories and tixagevimab-cilgavimab, Evusheld® from Astra-Zeneca laboratories) which are even recommended for pre- or post-exposure prophylaxis (after proven contact) in patients who have failed to be vaccinated and who are at a high risk of severe forms of COVID, such as in particular transplant patients on immunosuppressants.

The extraordinarily rapid development, licensure and marketing of COVID vaccines

While it usually takes several years to develop a vaccine against a new infectious disease, it took only several months for various laboratories to make highly effective vaccines available on a very large scale. This is remarkable, especially since some of these vaccines were developed using the new messenger RNA technology. Also remarkable was the demonstration of vaccine efficacy on the incidence of COVID infection itself (and not only on the immune response) during phase III clinical trials, each of which included several tens of thousands of patients, which is very rarely achieved in the field of vaccines in general. For the vaccines made available each year against seasonal influenza, evaluation of their efficacy only concerns a few thousand patients at most and only on the serological response (neutralising antibody rate) as well as on safety. And we know how difficult it is to establish the right correlations between serological responses and clinical efficacy on the incidence of the targeted disease. The challenge taken up by the pharmaceutical industry is therefore to be welcomed and it is to be hoped that other manufacturers will be able to make available in France other vaccines that will be very useful during the next pandemic waves of SARS-CoV-2.

Pharmacovigilance of vaccines

It has highlighted the problem of analysing causal relationships in the event of unexpected rare serious adverse drug reactions following use of vaccines in a short period of time and on a very large scale (on millions of people in a few weeks) [7–9]. The subject of thrombosis is one example [10]. Obviously, when the expected incidence of peripheral venous thrombosis and pulmonary embolism in the population was compared, the observed frequency of these thrombotic complications was not, first, different from that expected (but be careful to compare incidence data on the same time base). But on the other hand, the qualitative aspects of these serious (and sometimes fatal) thrombotic complications were quite unusual because of their location (cerebral and mesenteric venous thrombosis and not peripheral thrombosis in the lower limbs) and especially because they were associated with coagulation disorders with thrombocytopenia, haemorrhagic complications, which can possibly lead to a situation of disseminated intravascular coagulation (DIC). These completely unexpected characteristics suggested involvement of immuno-allergic mechanisms, such as heparin-induced thrombocytopenia. This can explain the observed higher incidence in young subjects and young women.

Complementary roles of regulatory health agencies

Marketing authorisation of vaccines is the exclusive domain of centralised European procedures, delivered by the European Commission, after the scientific advice of Committee for Human Medicinal Products (CHMP) at the European Medicines Agency (EMA). These decisions must be implemented by the 27 member states of the European Community. On the other hand, vaccination schedule and strategy are (generally speaking for vaccines) a national prerogative and in France under the aegis of the National Committee for Vaccinations, which the High Authority has hosted for several years for Health. The pharmacovigilance of vaccines is also ultimately the responsibility of the European Medicines Agency, which analyses all the signals reported by each national agency (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* [ANSM] in France). However, each Member State has the possibility to decide to suspend the use of a medicine (including a vaccine) for health safety reasons. Such a national decision automatically triggers a European debate at the CHMP via a specific procedure, followed by a decision from the European Commission on the conditions for maintaining or not maintaining the marketing authorisation. This was the case for suspension of the Astra-Zeneca vaccine in some Member States following observations of serious unexpected thrombotic complications.

This complementarity between European and national levels was also illustrated by early availability of monoclonal antibodies (mono- and then dual therapies). The EMA produced a scientific opinion on which the national agencies could base themselves for early availability of these antibodies before marketing authorisation. In France, the cohort ATU procedure (then early access) was used for this release. It is therefore tainted by a certain amount of uncertainty, given that not all the efficacy data are available at the time of ATU and early access, pending the data that will be available for MA (results of all the phase III studies). However, this sequence of procedures has enabled early access, which reflects the fairly good adaptability and flexibility of the processes for making therapeutic innovations available to European and national agencies: this should be emphasised.

Note the continuity of reasoning, sometimes misunderstood, between the European evaluation of vaccine marketing authorisations and the decisions taken by the HAS following the analysis of the Vaccines Committee: for Astra-Zeneca vaccine, summary of product characteristics (SmPC) stated: there is no data in patients over 55 years of age. Hence, the very logical *Haute Autorité de santé* (HAS) recommendation was to not vaccinate patients over 55 years of age, while waiting for additional data (which was not long in coming with the results observed in Scotland). Following the alert on rare thrombotic complications, the EMA added their mention in the SmPC, specifying that these complications were only observed in young patients fewer than 55. Hence the recommendation (again, very logical) not to vaccinate young subjects with this vaccine, given the alternatives available and the efficacy information finally obtained in elderly subjects. The HAS cannot be reproached for not being cautious, on the contrary, even if a certain

amount of confusion may have been caused by people who did not make the effort to understand the subject. The risk of confidence loss in vaccination was real when such serious and potentially fatal adverse drug reactions occur. However, transparency appears to be the most effective weapon in getting the public to support vaccination, if the measures to “minimise” these risks are presented to them and benefits of vaccination kept in mind in face of the much greater risks of contracting COVID.

In addition to these reflections and themes directly related to the provision of drugs, we can add some observations:

- the very rapid and permanent evolution of knowledge associated with the “rogue” mutations of SARS-CoV-2 has made it very difficult to predict either epidemiological or therapeutic outcomes. This virus (with the emergence of its variants) has had the malignant ability to contradict the next day what was considered the truth the day before! It is highly likely that, as with seasonal flu, vaccines will have to adapt to the emergence of these SARS-CoV-2 mutations. This “dynamic” reality illustrates in a caricature way that in medicine, decisions are taken at a given time based on the corresponding level of acquired knowledge and that the *a posteriori* analysis of the taken decisions should integrate this indispensable necessity of putting back into the historical context;
- despite the difficulties encountered, we must underline the remarkable mobilisation of medical world and in particular hospitals for management of patients infected by SARS-CoV-2 as well as implementation of original telemedicine solutions for patient follow-up with, for example, the COVIDOM platform at the AP-HP (Public Assistance-Paris Hospitals). We can only regret reluctance of some health care providers to vaccinate given the spread of the pandemic;
- during this 2020–2021 year, the virtual disappearance of seasonal influenza and a several other infections (gastroenteritis, infant bronchiolitis, benign rhino-pharyngeal diseases) clearly illustrate benefit of iterative hand washing and efficacy of social distancing measures (no handshaking, reduction of kissing, etc.). Some of these should be retained (at least for hand washing). With the partial pandemic observed at the end of 2021 (in relation to the vaccination policy and the application of the various “barrier” measures), we are instead witnessing a resurgence of infant bronchiolitis in the autumn of 2021, which is interpreted by a drop in the population’s immunity to this disease after this period of disappearance during the pandemic, but perhaps also favoured by some relaxation of the barrier measures after the long pandemic crisis;
- finally, one can underline the extraordinary complexity of response to such a pandemic, taking into account the public health and economic stakes, illustrating in a particularly strong manner the involvement of politics in all decisions taken or to be taken in the drug field.

Drugs are a political issue par excellence! To tell the truth, we don’t know which side SARS-CoV-2 is on...

Version française

La pandémie COVID nous donne une remarquable occasion de réflexions sur les processus d'évaluation et de mise à disposition des médicaments pour traiter une nouvelle infection telle que celle induite par le « *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* » (SARS-CoV-2).

Nécessité du respect de la rigueur méthodologique d'évaluation de la balance bénéfices/risques de l'utilisation d'un médicament face à l'urgence sanitaire : l'exemple désastreux de l'hydroxychloroquine

Ce n'est pas parce qu'il y a urgence sanitaire qu'il faut se passer de la mise en œuvre d'une démonstration rigoureuse d'une balance bénéfices–risques favorable d'un nouveau traitement potentiel. La mise en place dans une telle situation d'une comparaison randomisée à un groupe témoin est absolument indispensable. Une possible solution pourrait être dans ce cas (et uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles), de proposer le traitement concerné une fois les patients recrutés dans un seul grand essai clinique national (voire international) dans l'attente des résultats. Cette solution supposerait une hypothèse scientifique forte et des données expérimentales solides, ce qui n'était pas le cas avec l'hydroxychloroquine dont les effets indésirables cardiaques sont par ailleurs bien établis [1,2]. Prétendre que l'urgence sanitaire empêche (soi-disant pour des raisons d'éthique) de réaliser une étude d'une puissance suffisante pour évaluer très rapidement l'efficacité d'un traitement sur des critères cliniques « durs » comme le passage en réanimation ou la mortalité, est une scandaleuse imposture. C'est précisément inéthique ! Compte tenu du nombre très important des patients infectés lors du début de la première vague de la pandémie (plusieurs centaines de milliers de patients), il aurait été tout à fait possible, en s'en donnant les moyens, d'entreprendre dès le début de la pandémie une telle étude sur des milliers de patients, comme cela a été organisé ultérieurement. On se heurte aux difficultés évoquées dans le point suivant.

La grande difficulté rencontrée en France pour organiser très rapidement une conduite coordonnée et pilotée au plan national de la recherche clinique dans une telle situation de crise sanitaire

Dans le monde entier, on a assisté à une grande dispersion des énergies (stimulée par la course aux publications et la compétition scientifique entre les équipes). Au final, on peut qualifier la contribution des équipes françaises dans l'établissement des thérapeutiques anti-COVID de relativement modeste, en tous cas dans les phases initiales de la pandémie. Cet état de fait mérite réflexion collective pour se donner les moyens en France d'une réponse appropriée lors d'une prochaine pandémie et pour faire sauter les verrous administrativo-réglementaires qui ont

été évoqués (pour le cas de l'hydroxychloroquine) et qui auraient freiné la mise en œuvre très rapide d'essais cliniques à grande échelle dans une telle situation d'urgence sanitaire. La création de la nouvelle agence, l'ANRS-MIE (maladies infectieuses émergentes) est une première réponse.

Une pléthore d'études observationnelles non contrôlées a été publiée, en grande partie rétrospectives et donc complètement biaisées, empêchant toute conclusion valide sur l'efficacité des traitements étudiés. On a fait de l'épidémiologie avant de se baser sur une démonstration rigoureuse initiale d'une balance bénéfices/risques favorable des traitements étudiés avec des essais contrôlés (c'est-à-dire avec randomisation versus groupe témoin). Cela a été le cas avec le tocilizumab. Il a fallu attendre les résultats du programme anglais RECOVERY d'étude dite de plate-forme [3–5] et de l'étude internationale REMAP-CAP [6] pour savoir que ce traitement réduisait l'incidence des passages en réanimation et la mortalité des patients COVID sévères mais uniquement en addition à la corticothérapie. En son absence, le tocilizumab s'est révélé défavorable dans l'étude RECOVERY expliquant en partie par cette interaction l'hétérogénéité des résultats observés dans les différentes études contrôlées.

Nécessité de bien accorder physiopathologie d'une maladie (la COVID en l'occurrence) et le mécanisme d'action des médicaments : un antiviral n'est pas anti-inflammatoire et réciproquement !

L'expérience acquise avec le COVID a permis de bien distinguer deux phases successives de la maladie : une première phase virale et une deuxième inflammatoire. Les antiviraux et les anticorps monoclonaux visant la protéine spike du SARS-CoV-2 se sont avérés actifs s'ils sont administrés très précocement. L'excrétion virale mesurée à partir de prélèvements rhino-pharyngés s'est avérée finalement très rapide dans les premiers jours suivant l'apparition des symptômes d'une infection par le SARS-CoV-2 expliquant les difficultés initiales à mettre en évidence une corrélation, a priori attendue, avec le remdesivir (premier médicament antiviral anti-SARS-CoV-2 mis à disposition) entre son effet sur l'accélération de la cinétique de cette excrétion virale et les conséquences sur l'évolution clinique ultérieure en relation avec la phase inflammatoire (passage en réanimation et décès notamment).

Les médicaments antiviraux mis à disposition récemment (molnupiravir, paxlovid) sont d'autant plus actifs contre la COVID qu'ils sont administrés précocement à partir du début des symptômes. Il en est de même avec les bithérapies d'anticorps monoclonaux (casirivimab-imdevimab, Ronapreve®, des laboratoires Roche et tixagevimab-cilgavimab, Evusheld® des laboratoires Astra-Zeneca) qui sont même préconisées en prophylaxie pré- ou post-exposition (après un contact avéré) chez les patients en échec de la vaccination et à haut risque de formes graves de COVID, comme en particulier les patients transplantés sous immunosuppresseurs.

L'extraordinairement rapide développement, obtention d'AMM et mise sur le marché des vaccins anti-COVID

Alors qu'habituellement plusieurs années sont nécessaires pour la mise au point d'un vaccin contre une nouvelle maladie infectieuse, plusieurs mois ont suffi à différents laboratoires pour mettre à disposition à très grande échelle des vaccins très efficaces. Remarquable d'autant plus que pour certains d'entre eux, c'est la nouvelle technologie utilisant l'ARN messager qui a été développée. Remarquable également, la démonstration de l'efficacité vaccinale sur l'incidence de survenue de l'infection COVID elle-même (et non pas uniquement sur la réponse immune) au cours des essais cliniques de phase III qui ont inclus chacun plusieurs dizaines de milliers de patients, ce qui est très rarement obtenu dans le domaine des vaccins d'une manière générale. Pour les vaccins mis à disposition chaque année contre la grippe saisonnière, l'évaluation de leur efficacité ne porte que sur quelques milliers de patients au maximum et uniquement sur la réponse sérologique (taux d'anticorps neutralisants) ainsi que sur la sécurité. Et l'on connaît la difficulté d'établir les bonnes corrélations entre les réponses sérologiques et l'efficacité clinique sur l'incidence de survenue de la maladie visée. Le défi relevé par l'industrie pharmaceutique est donc à saluer et il faut espérer que d'autres industriels pourront mettre à disposition en France d'autres vaccins qui seront fort utiles lors des prochaines vagues pandémiques du SARS-CoV-2.

La pharmacovigilance des vaccins

Elle a mis en évidence la problématique de l'analyse des relations de causalité lors de la survenue d'effets indésirables graves rares inattendus suite à l'utilisation dans un court laps de temps et à très grande échelle des vaccins (sur des millions de personnes en quelques semaines) [7–9]. Le sujet des thromboses en est l'illustration [10]. Bien évidemment quand on compare l'incidence attendue des thromboses veineuses périphériques et embolies pulmonaires habituelles dans la population, la fréquence observée de ces complications thrombotiques n'est à première vue pas différente de celle attendue (mais attention à bien comparer les données d'incidence sur une même base de temps). Mais en revanche, les aspects qualitatifs de ces complications thrombotiques sévères (et parfois mortelles) sont tout à fait inhabituelles de par leur localisation (thromboses veineuses cérébrales, mésentériques et non pas périphériques au niveau des membres inférieurs) et surtout qu'elles s'accompagnent de troubles de la coagulation avec thrombopénie, complications hémorragiques et qui peuvent réaliser des tableaux de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces caractères sont complètement inattendus et évoquent les complications immunoallergiques de type thrombopénies induites par l'héparine. D'où une incidence plutôt plus élevée chez les sujets jeunes et chez les femmes jeunes.

La complémentarité des rôles des agences sanitaires de régulation

Les AMM des vaccins sont du domaine exclusif des procédures européennes centralisées, délivrées par la commission européenne, sur avis scientifique du *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). Elles s'imposent dans les 27 États membres de la Communauté européenne. En revanche, le calendrier et la stratégie vaccinale sont (d'une manière générale pour les vaccins), une prérogative nationale et en France sous l'égide du Comité national des vaccinations, hébergé depuis plusieurs années par la Haute autorité de santé (HAS). La pharmacovigilance des vaccins est également sous la responsabilité *in fine* de l'Agence européenne du médicament qui analyse tous les signaux remontés par chaque agence nationale (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM] pour la France). Cependant, chaque État membre a la possibilité de décider de suspendre l'utilisation d'un médicament (y compris un vaccin) pour des raisons de sécurité sanitaire. Une telle décision nationale enclenche automatiquement via une procédure spécifique un débat européen au CHMP suivi d'une décision par la commission européenne sur les conditions du maintien ou non de l'AMM. Cela a donc été le cas pour la suspension dans certains états membres du vaccin Astra-Zeneca suite aux observations rapportées de ces complications thrombotiques inattendues graves.

La complémentarité entre niveau européen et national s'est également illustrée par la mise à disposition précoce des anticorps monoclonaux (mono puis bithérapies). L'EMA a produit un avis scientifique sur lequel les agences nationales pouvaient se baser pour la mise à disposition précoce avant AMM de ces anticorps. En France, c'est donc la procédure des ATU de cohorte (puis de l'accès précoce) qui a été utilisée pour cette mise à disposition. Elle est donc entachée d'une certaine incertitude compte tenu du fait que l'ensemble des données d'efficacité ne sont pas disponibles lors de la mise à disposition des ATU et de l'accès précoce dans l'attente de celles qui le seront pour l'AMM (résultats de l'ensemble des résultats des études de phase III). Mais cet enchaînement de procédures a permis la mise à disposition précoce, ce qui traduit une assez bonne adaptabilité et flexibilité des processus de mise à disposition de l'innovation thérapeutique par les agences européennes et nationales, c'est à souligner.

À noter, une continuité de raisonnement, parfois mal comprise, entre l'évaluation européenne des AMM des vaccins et les décisions prises par la HAS suite à l'analyse du comité des vaccinations : pour le vaccin Astra-Zeneca, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précisait : il n'y a pas de données chez les patients de plus de 55 ans. D'où la préconisation très logique de la HAS de ne pas vacciner les patients de plus de 55 ans dans l'attente de données complémentaires (ce qui n'a d'ailleurs pas tardé avec les résultats observés en Écosse). Suite à l'alerte sur les complications thrombotiques rares, l'EMA a rajouté dans le RCP leur mention en précisant que ces complications n'étaient observées que chez les patients jeunes en dessous de 55 ans. D'où la préconisation (là encore très logique) de

ne pas vacciner les sujets jeunes avec ce vaccin compte tenu des alternatives disponibles et des informations d'efficacité finalement obtenues chez les sujets âgés. On ne peut pas reprocher à l'HAS de ne pas avoir été prudente, au contraire, même si une certaine confusion a pu être engendrée par des esprits qui n'ont pas fait preuve ou qui n'ont tout juste pas fait l'effort de compréhension du sujet. Le risque évoqué de perte de confiance envers la vaccination est réel lorsque surviennent de tels effets indésirables graves et potentiellement mortels. Mais la transparence apparaît comme l'arme la plus efficace pour obtenir l'adhésion de la population à la vaccination, si on lui présente les mesures de « minimisation » de ces risques et que l'on garde en tête les bénéfices de la vaccination face aux risques beaucoup plus importants de contracter la COVID.

À ces réflexions et thématiques directement en relation avec la mise à disposition des médicaments, on rajouter quelques constats :

- l'évolution très rapide et permanente des connaissances associées aux mutations « scélérates » du SARS-CoV-2 a rendu très difficile les prédictions tant au plan épidémiologique que thérapeutique. Ce virus (avec l'émergence de ses variants) a eu la capacité maligne de venir contredire le lendemain ce qui était pourtant la veille considéré comme la vérité !! Il est fort probable, que comme pour la grippe saisonnière, les vaccins devront s'adapter à l'émergence de ces mutations du SARS-CoV-2. Cette réalité « dynamique » illustre de manière caricaturale, qu'en médecine, les décisions sont prises à un temps donné basées sur le niveau de connaissance acquis correspondant et que l'analyse a posteriori des décisions qui sont prises, doit intégrer cette indispensable nécessité de remise dans le contexte historique ;
- malgré les difficultés rencontrées, on doit saluer la remarquable mobilisation des acteurs du monde médical et en particulier hospitalier pour la prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2 et la mise en œuvre de solutions originales de télémédecine pour le suivi des patients avec par exemple la plate-forme COVIDOM de l'AP-HP. On peut juste regretter la frilosité des soignants vis-à-vis de la vaccination compte tenu de la propagation de la pandémie ;
- cette année 2020–2021, la quasi disparition de la grippe saisonnière et d'un certain nombre d'infections (gastro-entérites, bronchiolites du nourrisson, affections bénignes rhino-pharyngées), illustrent le bénéfice du lavage itératif des mains et l'efficacité de certaines mesures de distanciation sociale (non serrement des mains, réduction des baisers, etc.). Il faudra les conserver en partie (en tous cas pour le lavage des mains). Avec la régression partielle de la pandémie (en relation avec la politique de vaccination et d'application des diverses mesures « barrières »), on assiste au contraire à l'automne 2021 à une recrudescence des bronchiolites du nourrisson, ce qui est interprété par une baisse de l'immunité de la population contre cette maladie après cette période de disparition pendant la pandémie, mais peut-être aussi favorisée par un certain relâchement des mesures barrières après de longs mois de pandémie ;

- enfin, on ne peut que souligner l'extraordinaire complexité de la réponse à apporter à une telle pandémie compte tenu des enjeux de santé publique et des enjeux économiques, illustrant d'une manière particulièrement forte, l'implication du politique dans toutes les décisions prises ou à prendre dans le domaine des médicaments.

Le médicament est un sujet politique par excellence ! À vrai dire, on ne sait pas de quel bord est le SARS-CoV-2 ...

Disclosure of interest

The author declares financial interest in DOCAMED SAS.

References

- [1] Roustit M, Guilhaumou R, Molimard M, Drici MD, Laporte S, Montastruc JL, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the management of COVID-19: much kerfuffle but little evidence. *Thérapie* 2020;75:363–70.
- [2] Lechat P. Inefficacité et dangerosité potentielle de l'hydroxychloroquine pour traiter une infection par la coronavirus SARS-CoV-2. *Arch Mal Cœur Prat* 2020;291:25–7.
- [3] Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 2017;377:62–70.
- [4] The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704.
- [5] Recovery collaborative group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637–45.
- [6] REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:1491–502.
- [7] Deplanque D, Launay O. Efficacy of COVID-19 vaccines: from clinical trials to real life. *Thérapie* 2021;76:277–83.
- [8] Lacroix C, Salva F, Gras-Champel V, Gautier S, Massy N, Valnet-Rabier MB, et al. French organization for the pharmacovigilance of COVID-19 vaccines: a major challenge. *Thérapie* 2021;76:297–303.
- [9] Pariente A, Bezin J. Evaluation of COVID-19 vaccines: pharmacoeconomic aspects. *Thérapie* 2021;76:305–9.
- [10] Gras-Champel V, Liabeuf S, Baud M, Albucher JF, Benkebil M, Boulay C, et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria (Astra-Zeneca) vaccine: data from the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. *Thérapie* 2021;76:369–73.

Philippe Lechat*

Professeur émérite, Université de Paris, 75005 Paris, France

* COMEDIMS AP-HP – AGEPS, 7, rue du Fer-à-Moulin, 75005 Paris, France.

E-mail address: philippe.lechat@aphp.fr
Available online 4 December 2021