



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.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORTS ET RECOMMANDATIONS DE L'ANM

Les phases de l'épidémie du Covid-19 : critères, défis et enjeux pour le futur ☆,☆☆,☆☆☆



Covid-19 epidemic phases: Criteria, challenges and issues for the future

A. Migus*, P. Netter, C. Boitard, B. Clement, J.-F. Allilaire, R. Ardailou, P. Berche, B. Charpentier, P. Debre, F. Galibert, B. Nordlinger

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Synthèse

Les jalons et les repères spécifiques inclus dans cette note pour une transition optimale de sortie de l'épidémie sont des estimations reposant sur nos connaissances actuelles. Or l'épidémie évolue rapidement, et notre conception des meilleures réponses évoluera aussi probablement.

☆ Pré-rapport rédigé par le Groupe de travail de l'Académie nationale de médecine de préparation à la sortie de crise du Covid-19. Le texte sera présenté et soumis au vote en séance en septembre 2020.

☆☆ Cette note, rédigée principalement en avril 2020, reprend en partie la structure du document « *National Coronavirus Response - A ROAD MAP TO REOPENING* » (<https://www.aei.org/wp-content/uploads/2020/03/National-Coronavirus-Response-a-Road-Map-to-Recovering-2.pdf>).

☆☆☆ Ce dossier a fait l'objet d'une présentation le 16 avril 2020 devant les membres de l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques (OPECST).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arnold.migus@polytechnique.org (A. Migus).

L'ensemble des tâches décrites ici, devra être mis à jour et affiné à mesure que des faits, un nouveau contexte et des informations supplémentaires sur l'épidémie seront disponibles.

La focalisation unique sur la lutte contre le Covid-19 ne doit plus faire abstraction des autres implications sanitaires de la situation actuelle, tels que les problèmes de santé mentale, les violences domestiques et le manque d'accès aux soins préventifs et/ou aux traitements des maladies chroniques, ni des considérations économiques ou éthiques. L'objectif de ce document est de proposer aux décideurs les critères minima pour sortir de notre dépendance au confinement général et à la distanciation comme principal outil actuel de contrôle de la propagation de l'épidémie. Pour cela, nous avons besoin :

- de meilleures données pour identifier les zones de propagation et le taux d'exposition et d'immunité dans la population ;
- de l'amélioration des capacités des systèmes de soins de santé pour l'identification précoce des épidémies, le

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.07.003>

0001-4079/© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

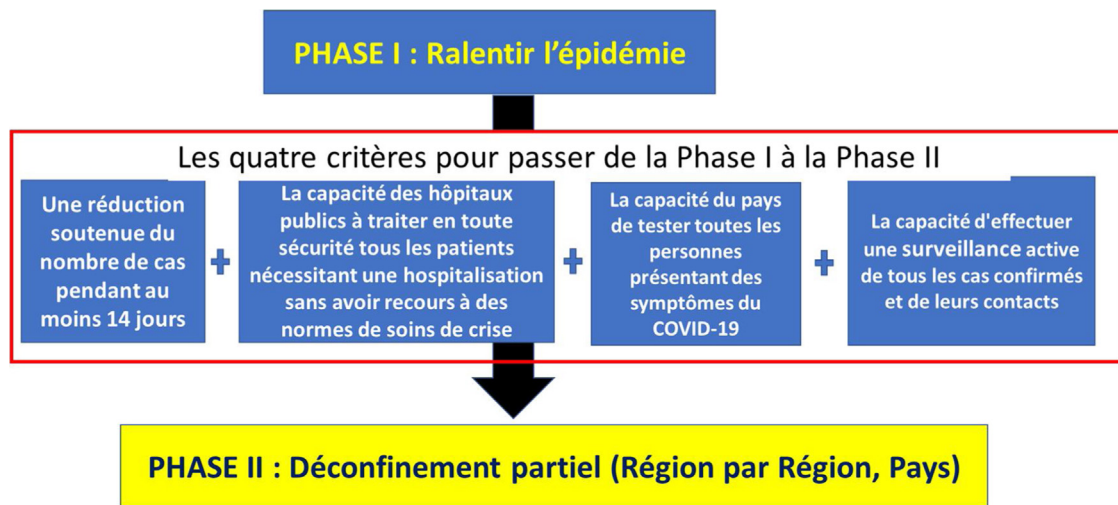


Figure 1 Éléments déclencheurs du passage de la Phase I à la Phase II.

confinement des cas et la disponibilité de fournitures médicales adéquates ;

- d'approches thérapeutiques, prophylactiques et préventives et d'actions médicales mieux organisées qui procurent les outils nécessaires pour protéger et traiter les personnes les plus vulnérables (âgées, en surpoids, obésité, diabète, déficit immunitaire, etc.) et/ou les plus atteintes par la maladie.

La Phase I, objectif : ralentir la propagation

C'est celle mise en œuvre en mars 2020 pour répondre à une épidémie qui a pris de l'ampleur. Pour ralentir la propagation au cours de cette période, les écoles sont fermées, les travailleurs invités à travailler depuis leur domicile lorsque cela est possible, les lieux de rassemblement fermés. C'était la seule stratégie applicable une fois que l'épidémie avait atteint un niveau peu compatible avec son arrêt par simple confinement des patients détectés atteints (cf. Corée du Sud).

Quatre critères simultanés sont introduits pour le passage à la Phase II suivante de déconfinement partiel¹ (Fig. 1).

Phase II de déconfinement partiel, objectifs

Les objectifs sont :

- lever les mesures de distanciation stricte, de manière concertée et prudente ;
- permettre à la grande majorité des entreprises et des écoles d'ouvrir ;
- continuer à contrôler la transmission du Covid-19 afin de ne pas revenir à la Phase I.

Le passage à la Phase II nécessite que, dans chaque région, on soit en mesure de diagnostiquer, de traiter et d'isoler en toute sécurité les cas de Covid-19 et leurs contacts². Cette étape consiste en partie à un retour à la situation qui a précédé l'expansion virale obligeant au confinement. Toutefois, certaines mesures de distanciation et de limitation des rassemblements seront encore de mise pour empêcher la reprise de la transmission. Pour les personnes exposées à un risque accru de l'infection, il sera important de strictement limiter le temps passé en dehors de chez soi. Il sera demandé au public, dans un premier temps, de limiter les rassemblements et d'obligatoirement porter des masques au dehors pour réduire le risque de propagation asymptomatique. Les personnes malades seront invitées à s'isoler et à se faire tester. Les tests devraient se généraliser et devenir plus courants à mesure que les diagnostics le seront eux-mêmes, sans méconnaître les difficultés pour y arriver.

Dans cette Phase II, le développement des thérapeutiques devra être accéléré, la communauté scientifique mobilisée d'une façon coordonnée pour des actions prioritaires en recherche biologie-santé et les outils numériques utilisés à grande échelle, en particulier à partir des grandes bases de santé existantes (CNAM...).

Un retour à la Phase I antérieure de ralentissement de l'épidémie, localement ou globalement, pourrait être indispensable en cas de difficultés incontrôlées. Ses critères d'application sont synthétisés ci-dessous (Fig. 2).

Tandis, qu'en cas de réussite de la Phase II, les critères pour passer à la phase suivante d'immunité ou, au moins, de bonne protection des populations sont résumés ci-dessous (Fig. 3).

À moins de considérer que l'épidémie se terminera d'elle-même sans nouvelle vague significative, les Phases III.A et III.B permettraient, si elles débouchaient sur des résultats positifs, de mettre fin à la Phase II dont la durée est présentement indéterminée.

¹ Après plusieurs semaines de confinement, les deux premiers critères pour le passage en phase II étant remplis et les deux derniers étant en passe de l'être, il a été annoncé le 13 avril, sauf incident, le passage progressif à la phase II à partir du 11 mai.

² Un contact est défini comme un face à face au-delà de quelques minutes.



Figure 2 Éléments déclencheurs de retour à la Phase I.

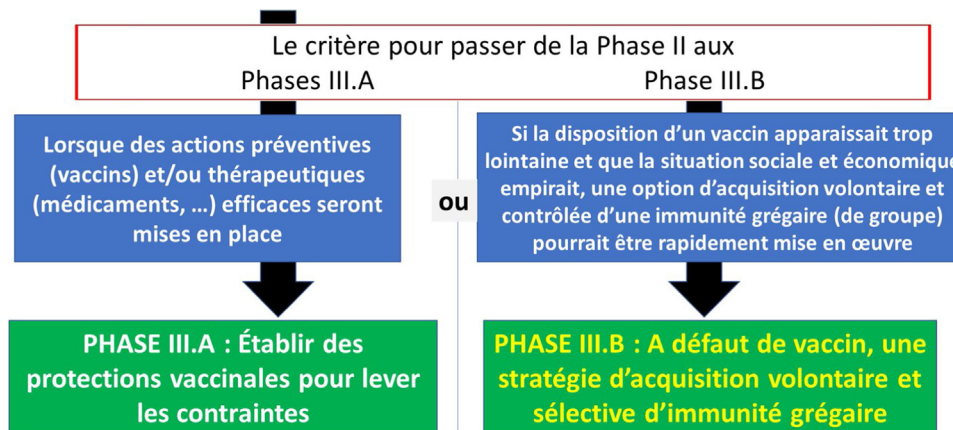


Figure 3 Éléments déclencheurs du passage de la Phase II aux Phases III.A ou III.B.

Phases III : établir des protections d'immunité (vaccinales, etc.) ou thérapeutiques pour lever les contraintes

L'obligation de distanciation et les autres mesures de la Phase II pourront être levées lorsque des outils sûrs et efficaces pour atténuer le risque du Covid-19 seront disponibles, notamment une surveillance étendue, et/ou des traitements pouvant sauver les patients atteints ou prévenir une maladie grave chez les personnes les plus à risque, et qu'on bénéficiera également d'un vaccin sûr et efficace (Phase III.A) ou d'une immunité acquise dans une large partie de la population (Phase III.B).

Phase IV : traiter les séquelles de l'épidémie actuelle et se préparer à une nouvelle pandémie

Afin de ne plus être pris au dépourvu face à une nouvelle menace de maladie infectieuse, il faudra investir en recherche, développer les infrastructures, former la main-d'œuvre nécessaire en santé publique et soins de santé, s'assurer du tissu de recherche et industriel permettant le développement des stratégies de prévention et mettre en place un processus rapide et clair d'alerte permettant une meilleure écoute et crédibilité des menaces auprès des décideurs publics.

Phase I : ralentir la propagation

Objectifs

Il s'agit de la phase, dite de confinement, en réponse à l'épidémie de Covid-19³ qui a pour objectif de sauver des vies en :

- ralentissant la transmission du virus par la diminution du nombre de nouvelles infections ;
- augmentant la capacité de dépistage afin de tester toutes les personnes présentant des symptômes et leurs proches ;
- s'assurant que le système de santé a la capacité de traiter au mieux les patients Covid-19 tout en maintenant la permanence des soins pour les autres pathologies, sans risque de transmission du virus.

Une Phase I réussie permettra un assouplissement significatif des mesures de distanciation⁴ et une progression vers

³ Connu aussi sous le nom d'infection au SARS-CoV-2, (acronyme anglais de « *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* »)

⁴ L'expression de « distanciation sociale » devrait être évitée car connotée négativement. L'expression de « distanciation physique » lui est préférable et souvent utilisée à l'étranger. Dans la suite, il ne sera en général pas ajouté de qualificatif au terme « distanciation ».

la Phase II, lorsque des interventions plus ciblées sur des cas individuels seront possibles.

Seuils d'action

Déclenchement de la phase de « ralentissement de la propagation »

L'élément déclencheur de la mise en œuvre de mesures visant à « ralentir la propagation » au cours de la Phase I a été l'existence, dans plusieurs lieux en France, de cas confirmés qui n'ont pu être rattachés à d'autres cas connus.

Élément déclencheur du passage à la Phase II
(cf. infra).

Rappels des mesures impératives de la Phase I⁵

Maintenir une distanciation^{6, 7}

Jusqu'à ce que le seuil de passage à la Phase II soit atteint.

Accroissement de la disponibilité des tests de diagnostic et création d'une infrastructure de données pour un partage rapide des résultats

La capacité de tests de diagnostic spécifiques et sensibles avec résultat le jour même et devant être largement disponibles en ambulatoire, est cruciale pour l'identification des cas, y compris ceux qui présentent des infections asymptomatiques ou légères. Pour passer des interventions sur de vastes populations à des interventions sur des cas individuels permettant d'isoler les personnes infectées, il faut une capacité suffisante d'effectuer des tests pour :

- les patients hospitalisés (avec diagnostics rapides) ;
- les personnels de santé et ceux ayant des rôles essentiels (qui sont en contact avec le public dans le domaine de la santé et de la sécurité) ;
- les personnes en contact étroit avec les cas confirmés ;

⁵ Largement mises en œuvre par la France.

⁶ Un avis de confinement à domicile dans une région est stipulé en cas de doublement des sujets atteints tous les trois à cinq jours et suivant les recommandations des représentants de l'État et des collectivités locales. L'élément déclencheur de la recommandation de passer d'un confinement à domicile à un conseil de « ralentissement de la propagation » est la diminution régulière du nombre de nouveaux cas signalés, dans l'ensemble du pays ou dans une région, pendant 14 jours (c'est-à-dire une période d'incubation) et la possibilité de tester les symptômes de la Covid-19 sur toutes les personnes demandant des soins.

⁷ Ces mesures de la phase I sont, entre autres : – fermeture partout des lieux de rassemblement du public (écoles, restaurants, musées, etc.) ; – fermeture des salles de restauration mais leur laisser la possibilité de services de livraison et de plats à emporter ; – télétravail pour les employés dont la présence dans les locaux de l'entreprise n'est pas essentielle ; – limitation des déplacements nationaux ou internationaux ; – annulation ou report des réunions et des rassemblements de masse ; – recommandation ou obligation de confinement à domicile dans les points chauds où la transmission est intense ; – port du masque (à rendre obligatoire en dehors de chez soi) ; – vérification de l'adhésion du public aux avis de distanciation physique, mesures d'incitation au respect des règles.

- et les patients ambulatoires présentant des symptômes⁸.

Assurer le fonctionnement du système de soins de santé

Garantir une capacité suffisante de soins intensifs couvrant toutes les pathologies dans les hôpitaux afin de pouvoir augmenter immédiatement la capacité des lits de soins intensifs pour les malades atteints de Covid-19⁹. Augmenter l'accès aux respirateurs dans les hôpitaux¹⁰ avec un personnel suffisant et maintenir celui à des lits d'hôpitaux de soins intensifs¹¹ destinés à d'autres urgences que celles liées à cette épidémie.

Augmenter la fourniture d'équipements de protection individuelle

Au minimum, des masques FFP2 (N95) pour le personnel hospitalier en contact direct avec les patients Covid-19, ainsi que des masques à usage unique ou chirurgicaux jetables pour tous les autres membres du personnel des établissements de soins de santé.

Mettre en place des systèmes complets de surveillance du Covid-19

L'évolution vers une distanciation moins restrictive pourrait donner lieu à une nouvelle période d'accélération du nombre de cas. Une surveillance attentive sera nécessaire pour suivre ces tendances incidentes. Il convient d'améliorer de façon drastique la surveillance des malades en tirant parti :

- d'un dépistage généralisé et rapide sur le lieu de soins à l'aide d'outils de diagnostic moins coûteux, accessibles, précis et rapidement validés par les autorités compétentes ;
- des tests sérologiques pour évaluer les taux d'exposition et d'immunité globale permettant d'éclairer la prise de décision pour prévenir la propagation de l'épidémie. Des mesures de la prévalence de la contamination seront réalisées par sondage en y associant des méthodes innovantes par échantillonnage groupage [1], ou tout autrement, par exemple par l'analyse des eaux usées [2] ;
- d'un système national complet de surveillance sentinelle, pour suivre le taux moyen de l'infection dans les différentes régions et identifier la propagation dans le public alors que l'épidémie reste encore faible et à un stade où des interventions basées sur le suivi des cas individuels peuvent prévenir son extension.

⁸ Le meilleur moyen d'y parvenir est d'établir un diagnostic dans les cabinets médicaux, avec des directives qui encouragent un dépistage généralisé et une couverture obligatoire pour les tests.

⁹ Pour les US, la recommandation était de porter la capacité actuelle de 2,8 lits de soins intensifs pour 10 000 adultes à 5–7 lits pour 10 000 adultes en cas d'épidémie ou d'autre urgence, en tenant compte des variations régionales.

¹⁰ Pour les US, la recommandation était de les porter de 3 pour 10 000 adultes à un objectif de 5 à 7 respirateurs pour 10 000.

¹¹ Estimé pour les US à au moins 30 pour 10 000 adultes.

Traçage des contacts à grande échelle et isolement et mise en quarantaine

Lorsqu'un nouveau cas est diagnostiqué, le patient doit être isolé, soit à son domicile, soit dans un hôpital, selon le niveau de soins dont il a besoin¹². L'isolement à domicile peut être contrôlé en utilisant une technologie tel que le suivi GPS par les applications de téléphone portable. En outre, les contacts étroits des cas confirmés doivent être mis en quarantaine et surveillés quotidiennement pendant 14 jours¹³. Il est également recommandé de surveiller les voyageurs internationaux et éventuellement d'imposer une quarantaine de 2 semaines pour les arrivants.

Adapter ces interventions à des milliers de cas quotidiens et à des dizaines de milliers de contacts¹⁴ quotidiens exige une logistique, en particulier humaine considérable, et probablement difficile à faire sans suivi numérique. Les infrastructures de santé publique devront être considérablement renforcées dans tout le pays, en coordination avec l'amélioration de la capacité des prestataires de soins de santé à prévenir, diagnostiquer et traiter les cas.

Il conviendra également d'élaborer et de superviser une action visant à :

- permettre un signalement rapide aux autorités sanitaires, grâce au personnel de santé publique, aux médecins généralistes dont c'est le rôle et au partage électronique des données des prestataires de soins et des laboratoires ;
- développer et mettre en œuvre une approche technologique pour permettre une saisie rapide des données, la notification et le soutien à l'isolement, la quarantaine et le traitement communautaire approprié des personnes touchées.

Offrir un hébergement pour isolement volontaire et mise en quarantaine

Des installations confortables et gratuites doivent être mises à la disposition des personnes et de leurs contacts qui préfèrent l'isolement local, la quarantaine et le traitement loin de chez eux¹⁵. Les hôpitaux de campagne, les dortoirs, les hôtels et les casernes militaires peuvent être aménagés à cette fin¹⁶.

Rendre obligatoire le port des masques dans l'espace public

Il apparaît de plus en plus clairement que la transmission asymptomatique et pré-symptomatique du Covid-19 est possible, ce qui complique les efforts visant à poursuivre les interventions basées sur des cas avérés. Pour réduire ce risque pendant la Phase I, tout le monde, y compris les

personnes ne présentant pas de symptômes, doit porter obligatoirement un masque facial en tissu, non médical, hors de son domicile¹⁷ [3].

Responsabilités régionales, décisions centralisées

La grande disparité régionale et locale des situations infectieuses et de leur évolution incite à mener des politiques pouvant être différenciées suivant les régions, départements et communes. L'État devrait produire des guides de conduite destinés aux préfets, aux ARS et aux responsables des collectivités territoriales (régions, départements et communes) et laisser ces dernières évaluer les situations, gérer les moyens et, au final, proposer les décisions de passage à la phase suivante. Les décisions les plus importantes au niveau local pourraient être validées au niveau national quand dépendant de l'état du système hospitalier dans les autres régions. Une procédure adaptée avec les pays voisins devrait être mise en place pour les départements frontaliers.

Élément déclencheur du passage à la Phase II

Pour éviter le risque que de grandes flambées ou une propagation épidémique ne se reproduisent une fois qu'auront été levés les efforts initiaux pour « ralentir la propagation ». La France ou une région pourraient passer en toute sécurité à la Phase II lorsque seront respectés tous les critères suivants (Fig. 1) :

- la réduction soutenue du nombre de cas¹⁸ pendant au moins 14 jours¹⁹ ;
- la capacité des hôpitaux publics à traiter en toute sécurité tous les patients nécessitant une hospitalisation sans avoir recours à des normes de soins de crise ;
- la capacité de tester toutes les personnes présentant des symptômes du Covid-19 ;
- la capacité d'effectuer une surveillance active de tous les cas confirmés et de leurs contacts.

Après plusieurs semaines de confinement, il apparaît, à la date de la rédaction finale de ce document, que les deux premiers critères pour le passage en Phase II sont remplis et que les deux derniers étant en passe de l'être, il a été décidé de commencer la Phase II le 11 mai 2020.

¹² Aux USA, les directives du CDC recommandent un isolement de sept jours.

¹³ Tels que définis par le CDC aux États-Unis.

¹⁴ Défini comme un face à face de quelques minutes sans masque et à moins d'un mètre.

¹⁵ Par exemple, un membre d'une nombreuse famille peut souhaiter se rétablir dans une chambre d'hôtel qui a été réaménagée plutôt que de risquer d'infecter des membres de sa famille.

¹⁶ Les « hôtels hospitaliers » dont l'expérimentation en 2017 n'avait pas été finalement soutenue par la CNAM auraient pu rendre de grands services dès le début de la pandémie.

¹⁷ Les masques faciaux seront d'autant plus efficaces pour ralentir la propagation du Covid-19 qu'ils seront largement utilisés, comme c'est le cas dans certains pays qui ont réussi à gérer leurs épidémies, Corée du Sud et Hong Kong. L'OMS a recommandé que le public utilise des masques faciaux en cas de grave pandémie de grippe. Toutefois, les équipements de protection individuelle doivent être réservés aux professionnels de santé au cas où les stocks seraient insuffisants. C'est pourquoi, dans l'espace public, en cas de pénurie de masques dits chirurgicaux, le public doit porter des masques faciaux en tissu, non médicaux, dont les lignes de conception directrices sont publiées et que les consommateurs peuvent être en mesure de fabriquer eux-mêmes [3].

¹⁸ Mesurés en régions, les « cas » sont définis comme les patients symptomatiques, hospitalisés ou non.

¹⁹ C'est-à-dire la période d'incubation.

Phase II : déconfinement partiel (région par région, pays)

Dans cette Phase II, la majorité des écoles, des universités et des entreprises peuvent rouvrir. Le télétravail devrait se poursuivre là où cela est possible ; les réunions devraient toujours continuer à être limitées, au début à moins de 20 personnes. D'autres restrictions locales devraient être envisagées, telles que celles qui empêchent les gens de se réunir à proximité immédiate.

Les établissements à haut niveau de contact, comme les écoles, devraient continuer à mettre en œuvre des mesures de distanciation avec un renforcement des mesures d'hygiène et le nettoyage des surfaces communes.

Pour les personnes qui ont des problèmes de santé sous-jacents et exposées à un risque accru du Covid-19 (âge, dépendance, surpoids, obésité, cancer, déficit immunitaire, etc.), il devrait encore être recommandé de limiter le temps passé en public pendant la Phase II. Cette recommandation peut changer si une thérapie efficace devient disponible.

Objectifs

Les objectifs de la Phase II sont les suivants :

- lever les mesures de distanciation strictes, de manière concertée et prudente ;
- permettre à la grande majorité des entreprises et des écoles d'ouvrir ;
- continuer à contrôler la transmission du Covid-19 afin de ne pas revenir à la Phase I.

L'adoption de ces mesures de la Phase II nécessitera un équilibre prudent réévaluant constamment leur mise en œuvre sur la base des données de surveillance disponibles, et la capacité à une approche différenciée au fil du temps en fonction de l'épidémiologie de la propagation locale, nationale et mondiale.

Seuils d'action

Déclenchement de la levée des mesures de confinement tout en maintenant la distanciation

Une fois que les critères de transition de la Phase I à la Phase II ont été remplis. Cela devrait être fait progressivement, région par région, département par département, et associé à une surveillance accrue des nouveaux cas. Les restrictions seront assouplies progressivement, avec un délai suffisant entre chaque ajustement pour surveiller attentivement la résurgence de la transmission.

Déclencheur de retour à la Phase I²⁰

Comme la distanciation est progressivement réduite, la surveillance sera essentielle pour identifier rapidement une augmentation des cas. Une circonscription (région ou autre)

doit revenir à la Phase I et continuer à « ralentir la propagation » si un nombre important de cas ne peut être rattaché à des cas connus, s'il y a une augmentation soutenue de nouveaux cas pendant au moins cinq jours, ou si les hôpitaux ne sont plus en mesure de traiter en toute sécurité tous les patients nécessitant une hospitalisation (Fig. 2).

Déclencheur du passage à la Phase III

Il peut être passé à la Phase III une fois qu'un vaccin a été développé, que sa sécurité et son efficacité ont été testées et qu'il a reçu l'autorisation d'utilisation transitoire (AUT), ou qu'il existe d'autres options thérapeutiques qui peuvent être utilisées pour des indications préventives ou thérapeutiques et qui ont un impact mesurable sur l'activité de la maladie et peuvent aider à traiter des patients dont la maladie est sévère. Une évolution naturelle de la pandémie ne peut être exclue, dans un sens d'atténuation ou au contraire d'aggravation.

Étapes requises pour la Phase II

Un contrôle de la circulation du virus par des tests virologiques sur des échantillons de populations en région, ou, sinon, en département

En complément de tests virologiques effectués chez le personnel médical, chez les patients et dans les EPHAD, il convient au cours de la Phase II d'effectuer des tests virologiques sur des échantillons représentatifs de la population. Ces tests faits sur des échantillons d'un millier de personnes volontaires devront correspondre à un maillage aussi dense que possible du territoire, au minimum un par région et idéalement un par département. Ces tests devront par ailleurs être répétés au moins toutes les semaines selon la même répartition géographique. L'augmentation ou la diminution du pourcentage de réponses positives ou négatives permettra d'adapter le rythme des levées des contraintes du confinement au plus près du territoire.

Mettre en œuvre des interventions basées sur des cas individuels

En utilisant les capacités de santé publique développées dans la Phase I par les médecins généralistes, chaque cas confirmé doit être isolé, soit à domicile, soit dans un hôpital, soit (volontairement) dans un centre d'isolement local pendant au moins 14 jours selon les dernières directives des autorités sanitaires. Les personnes en attente de résultats d'au moins deux tests espacés de quatre jours seront mises en quarantaine jusqu'à ce que les résultats leur soient rendus.

Les personnes ayant eu un contact étroit avec ces cas confirmés doivent être retrouvées et placées en quarantaine à domicile ou dans un centre de quarantaine, avec une surveillance quotidienne active pendant au moins 14 jours selon les dernières directives des autorités. Des tests diagnostiques doivent être immédiatement effectués chez toutes celles qui présentent des symptômes.

Commencer à ajuster les mesures de distanciation tout en maintenant les gestes barrières

Les précautions générales de distanciation devraient toujours être la norme pendant la Phase II, notamment le

²⁰ Cas de Singapour qui, le 11 avril 2020, a dû déclencher la phase I après avoir réussi à contenir la propagation (Phase II) pendant près de deux mois.

télétravail (autant que possible), le maintien de l'hygiène des mains, le port d'un masque en dehors de chez soi, la désinfection régulière des surfaces à contact fréquent et la limitation initiale des rassemblements sociaux à moins de 50 personnes (ou 20 ou autre chiffre à déterminer). Ces recommandations devraient être complétées par des solutions technologiques permettant d'évaluer les comportements de distanciation et d'adapter les messages de risque en fonction des besoins. Cela pourrait se faire par le biais de partenariats avec le secteur privé, en veillant à préserver la vie individuelle et à éviter les moyens coercitifs pour encourager le respect des règles en vigueur.

Une réouverture prudente du pays concerne la façon de créer le plus de liberté à travers une modeste ouverture de la société. Il pourrait être ainsi judicieux de commencer par laisser les plus petits enfants aller à l'école pour que leurs parents puissent retourner au travail. Cela peut aussi consister à décider où il est possible d'ouvrir en priorité les secteurs publics jugés les plus importants.

Au fur et à mesure que les enfants retournent à l'école ou à la garderie (c'est-à-dire dans des lieux à forte fréquentation) et que les gens retournent dans des lieux de travail à forte densité, les responsables de ces établissements doivent continuer à mettre en œuvre des mesures de distanciation physique pour les écoles, ce qui pour les plus petits demandera un effort d'organisation, et pour les entreprises.

Les autorités françaises pourraient aussi prendre exemple sur le Premier ministre danois qui envisage que ses compatriotes aient à travailler, éduquer et aller à l'école à différents moments de la journée, en dehors des horaires habituels. Cela permettrait entre autres d'éviter des heures de pointe dans les transports publics mais impliquerait des changements significatifs dans l'organisation habituelle du travail.

Soins spéciaux pour les populations vulnérables

Bien que la distanciation soit en train de s'atténuer, les populations très vulnérables, devraient continuer à l'appliquer autant que possible, jusqu'à ce qu'un vaccin ou un traitement efficace soient disponibles, ou qu'il n'y ait plus de transmission communautaire. Une attention particulière doit être accordée aux établissements de soins de longue durée et aux maisons de retraite qui devront maintenir des niveaux élevés d'efforts de prévention et de contrôle des infections et limiter le nombre de visiteurs pour prévenir les épidémies.

Si un médicament prophylactique ou thérapeutique, tel qu'un anticorps monoclonal devient disponible, les populations à haut risque et vulnérables devraient être prioritaires pour le recevoir, à la fois pour protéger ces personnes et pour réduire la probabilité d'une augmentation des maladies graves et d'une augmentation supplémentaire du nombre de patients dans les unités de soins intensifs des hôpitaux.

De nouvelles vulnérabilités sont apparues, conséquences indirectes du Covid-19, avec les malades chroniques dont le suivi a été interrompu, les malades chirurgicaux déprogrammés, les urgences médicales ou chirurgicales pourtant sérieuses qui ont considérablement diminué, auxquels s'ajoutent de nouveaux malades diagnostiqués. Il s'agit d'un effet massif qui affecte un grand nombre de

personnes, probablement se comptant en millions, et qui est la source d'une désorganisation des flux logistiques dans le système de santé qu'il s'agira de résorber.

Relancer, mobiliser et coordonner la recherche

La manière dont se sont déroulées les stratégies et mises en œuvre désordonnées de la recherche au cours de cette émergence épidémique, et le poids de la recherche dans la lutte contre le Covid-19 (cf. les prises de décisions en politique publique) confortent les recommandations antérieures de l'Académie nationale de médecine sur le bien-fondé d'une coordination associant programmation, évaluation, mise en œuvre, suivi, politique européenne et internationale, innovation ainsi que communication et éducation [4]. L'absence de coordination et la multiplication des petits essais met en difficulté le recrutement dans des essais de plus grande envergure qu'ils retardent et, ainsi, éloignent la perspective de résultats utilisables.

Actions à mener immédiatement en recherche biologie-santé

Il s'agit dans un premier temps de :

- mettre en place une coordination de la riposte en recherche sur le Covid-19 sous l'égide de l'Alliance des sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) en lui associant l'ANR, l'ANRS et les PHRC ;
- remettre rapidement en ordre de marche le fonctionnement des laboratoires, des animaleries et des plates-formes technologiques dont la mise à l'arrêt a été préjudiciable aux projets de recherche ;
- soutenir le lancement et le suivi des cohortes associées à la pandémie, notamment : convalescents, sujets contaminés asymptomatiques, personnels soignants, résidents des EHPAD, etc. de façon à coordonner les études épidémiologiques, phénotypiques, génétiques, ainsi que celles en sciences humaines et sociales ;
- mettre en réseau les centres de ressources biologiques (biobanques) pour coordonner et optimiser l'accès aux collections d'échantillons biologiques, y compris les prélèvements autopsiques.

Accélérer le développement des thérapeutiques²¹

L'accélération de la recherche, du développement, de la production et de la distribution de produits thérapeutiques sûrs et efficaces est une priorité absolue. Au minimum, le profil attendu d'un traitement qui influera sur le risque de propagation future est, au minimum, de réduire significativement le risque de décès ou de maladie grave et de prévenir peut-être l'apparition de symptômes ou la progression vers une maladie grave chez les personnes exposées. Grâce à des stratégies de développement efficaces et à des investissements précoces dans la fabrication à l'échelle commerciale, une thérapie efficace pourrait recevoir rapidement une autorisation d'utilisation transitoire (AUT) ou

²¹ L'OPECST a publié le 30 mars une note sur les traitements possibles et essais cliniques en cours, dont l'essai européen, DisCoVeRy, sous le pilotage du réseau REACTing : « Épidémie de coronavirus – Point sur les traitements, vaccins ».

une autorisation de mise sur le marché (AMM) dès l'été ou l'automne, si les essais démontrent qu'elle répond à l'une ou l'autre des normes prévues par la législation pour ces deux dispositions et d'autant plus rapidement s'il s'agit d'un médicament repositionné.

Les traitements peuvent avoir deux objets différents, être dirigés contre le virus ou contre les conséquences physiopathologiques que sa contamination entraîne :

- contre le virus, plusieurs tentatives sont en cours afin de limiter sa réplication par action sur son récepteur membranaire, les protéines de la capsidie réagissant avec ce récepteur, ses enzymes de réplication polymérase, protéase ou contre les virions par anticorps neutralisants spécifiques monoclonaux ou polyclonaux ou par interféron ;
- contre ses conséquences physiopathologiques, les thérapeutiques sont de deux ordres les unes luttent contre l'orage cytokinique par anticorps anti-interleukines ou leurs récepteurs (notamment IL6, IL1, TNF, et inhibiteurs des facteurs du complément), les autres facilitent le transport de l'oxygène ou limitent le risque thrombotique (anticoagulants) ;
- au minimum, le profil optimal d'un traitement qui influera sur le risque de propagation future est celui qui réduit significativement le risque de décès ou de maladie grave et qui prévient peut-être l'apparition de symptômes ou leur aggravation chez les personnes exposées. L'administration par voie orale en ambulatoire serait idéale, mais les autres méthodes d'administration (par exemple, perfusion et injections) pourraient également être adoptées, avec une planification suffisante ;
- en immunoprophylaxie, différentes approches peuvent être utilisées : une immunothérapie non spécifique (BCG), une immunisation passive par immunothérapie monoclonale ou polyclonale (sérothérapie) ou par vaccin (en progrès). Dans ce cas, les indications sont différentes selon que l'on veut prévenir l'infection chez les personnes les plus exposées, comme les personnels de santé en première ligne ou les personnes fragiles ayant des problèmes de santé préexistants ou qu'on s'adresse à celles qui sont immunodéprimées ou celles à risque après avoir été exposées pour prévenir une forme grave ou son évolution ;
- le partage d'information entre le secteur public et le secteur privé est essentiel afin de faire progresser rapidement les thérapies et prophylaxies prometteuses et pour s'assurer que les meilleures ressources possibles y sont consacrées.

Utiliser à grande échelle les outils numériques

Les outils numériques sont indispensables pour appréhender le développement de l'épidémie. Mais, en permettant, au moins temporairement, de substituer des machines à des êtres humains pour certaines tâches, ils ont aussi permis de maintenir une partie des activités par le travail à distance tout en aidant à la distanciation physique. Outre le télétravail qui doit être maintenu sinon amplifié et sécurisé dans cette Phase II afin de maintenir en sécurité l'activité du pays, le contexte actuel offre des opportunités de développer de nouvelles applications ou d'amplifier celles déjà existantes dans le domaine médical :

- télémédecine et télédiagnostic qui ne remplacent pas une présence humaine mais évitent les risques de transmission du virus ;
- imprimantes 3D qui sont utilisées pour fabriquer des écrans protecteurs, des masques, des embouts de respirateur ;
- analyse automatique des tests virologiques et sérologiques ainsi que l'analyse automatique des TDM thoracique pour diagnostic de la pneumonie à Covid-19 ;
- e-pharmacie pour permettre la commande des médicaments par internet et leur dispensation par robot par exemple dans les EHPAD ;
- exploitation des données publiques de santé grâce à des algorithmes l'intelligence artificielle²² pour mieux comprendre la maladie, ses facteurs de risque, etc. Pour cela, il faut impérativement raccourcir les délais de remontée du PMSI actuellement de plusieurs mois.
- des robots pour réduire les risques de transmission d'agents pathogènes : désinfection des surfaces, gestion des déchets, prélèvements nasopharyngés, automates de laboratoire, recherche du virus dans les eaux usées, etc.
- modèles mathématiques permettant le calcul de la prévalence sur échantillons de la population.

Identifier les personnes immunisées

Dans cette phase de retour au travail, il est important de connaître la prévalence de la maladie dans la population déconfinée en utilisant les tests sérologiques déjà ou bientôt à disposition. Ces tests reposent tous sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les protéines de la capsidie virale.

Un certain nombre d'arguments plaide en faveur de l'acquisition d'une immunité protectrice grâce à des anticorps neutralisants :

- la maladie dans sa forme bénigne guérit facilement (85 % des cas) ;
- l'absence de récurrences parmi les personnes guéries comme le montre l'absence de cas publié en France sur des centaines de milliers de cas déclarés²³ ;
- les sujets symptomatiques font une bonne réponse anticorps, les formes paucisymptomatiques ont une réponse plus faible et parfois différée ;
- des données expérimentales récentes chez le macaque montrent qu'il présente une maladie bénigne, qu'il répond, comme l'homme, en produisant des anticorps neutralisants, qu'il devient résistant à une surinfection massive et n'est plus contagieux.

Il reste des incertitudes sur la réponse anticorps des porteurs sains asymptomatiques, qui devrait être plus faible et sur la durée de l'immunité. La réponse anticorps contre les quatre autres coronavirus humains bénins dure deux à trois ans, ce qui peut rendre optimiste. C'est pourquoi les tests sérologiques pourraient être prédictifs d'une bonne protection et constituent la base d'une l'immunité

²² Cf. le projet CovidIA (covid-ia.org).

²³ Quelques rares personnes guéries avec PCR négative ont été signalées, chez lesquelles des PCR positives ont été trouvées positives dans les 15 jours qui suivent, mais sans signes cliniques, qui ont amené à des conclusions erronées (il peut s'agir de faux négatifs).

collective²⁴. L'existence de cette immunité acquise présage de l'efficacité probable des futurs vaccins.

De meilleures connaissances sont toutefois encore nécessaires sur la durée de la réponse des anticorps et de l'immunité acquise à la réinfection pour déterminer :

- la sécurité du retour au travail pour les personnes dont le test sérologique est positif ;
- la durabilité de l'immunité ;
- l'efficacité probable de la vaccination ;
- et la possibilité d'obtenir une immunité collective contre le Covid-19.

Il reste aussi à mieux comprendre la force de la réponse immunitaire chez les porteurs sains infectés transitoirement, chez les personnes symptomatiques guéries et la durée pendant laquelle les personnes restent immunisées contre la réinfection. Une incertitude majeure découle du manque de recul par rapport aux premières guérisons mais des enseignements peuvent être tirés des données concernant la durée d'efficacité des anticorps contre le SRAS-CoV et le MERS-CoV, qui sont des virus apparentés [5].

Une campagne de tests sérologique pour connaître la prévalence dans la population

La détermination de la prévalence dans une population donnée suppose l'examen d'un échantillon représentatif tel que le font déjà les instituts de sondage. Cet échantillon doit regrouper un nombre suffisant de sujets vivant dans un territoire à définir chez lesquels un test sérologique sera effectué.

Deux types de tests sont utilisables :

- les autotests par dépôt d'une goutte de sang sur une bandelette faisables à domicile ou au cabinet médical, considérés comme tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) qui déterminent la présence d'IgG et/ou d'IgM spécifiques ;
- les tests sérologiques par la méthode immuno-enzymatique Elisa, ces derniers réalisables dans un laboratoire d'analyse médicale privé, hospitalier ou d'une école vétérinaire et plus fiables que les premiers.

Comme il convient que les résultats de ces tests puissent servir à améliorer notre connaissance de l'épidémiologie de la maladie, le sujet testé devra remplir un questionnaire indiquant des données indispensables (sexe, âge, poids et taille, pression artérielle, profession, lieu du domicile, maladies présentes ou antérieures, traitements suivis). Les questionnaires et les résultats des tests seront envoyés à Santé France qui les exploitera en préservant l'anonymat. Aussi, vaut-il mieux que les tests soient effectués sur ordonnance dans un laboratoire d'analyse médicale avec transmission des résultats au médecin.

Un deuxième intérêt de cette campagne de tests sera de donner des instructions au sujet qui seront différentes

selon la positivité ou la négativité du test afin d'éviter toute contamination de la part des sujets positifs et tout risque d'être contaminés chez les sujets négatifs. Le Covid-19 étant encore mal connu les individus testés devront l'être de nouveau 2 ou 3 mois plus tard afin de préciser l'évolution du taux d'anticorps chez les sujets positifs.

Une coordination public-privé

Un responsable national a été nommé pour préparer et mettre en œuvre les étapes du déconfinement. Une telle fonction doit s'appuyer sur un groupe de travail public-privé composé de fonctionnaires de la santé, du monde universitaire et de groupes clés du secteur privé (par exemple, des entreprises de fabrication de produits sérologiques) afin de superviser le développement, la production, la distribution, la collecte de données, la conception des études sérologiques et les analyses pour l'utilisation de la sérologie à grande échelle.

Maîtriser la communication politique

La confiance des citoyens envers la recherche a pu être affectée par des controverses publiques face à la nécessité de maintenir les principes éthiques de la recherche biomédicale, même en temps de pandémie. En effet, la temporalité de la recherche et la difficulté de communiquer sur des résultats non consolidés, l'information continue sur les traitements proposés aux patients, la puissance des réseaux sociaux qui véhiculent des informations infondées, ont induit des doutes dans la population sur l'efficacité de recherche. Cela a pu se traduire par des refus de participation des patients à des essais cliniques randomisés et la montée d'une forme de « populisme médical » [6] qui s'appuie en partie sur les chaînes d'information en continu mais principalement sur les réseaux sociaux.

Élément déclencheur du passage à la Phase III.A ou III.B (Fig. 3)

Une fois qu'un vaccin a été développé, que sa sécurité et son efficacité ont été testées et qu'il a reçu l'autorisation d'utilisation transitoire en urgence, la France pourrait passer à la Phase III.A.

Mais au cas où l'horizon d'un vaccin apparaîtrait trop lointain et que la situation sociale et économique empirerait, une option d'acquisition volontaire et contrôlée d'une immunité grégaire (de groupe) pourrait être rapidement mise en œuvre (Phase III.B).

À moins de considérer que l'épidémie se terminera d'elle-même sans nouvelle vague significative, les Phases III.A et III.B permettraient, si elles débouchaient sur des résultats positifs, de mettre fin à la Phase II dont la durée est présentement indéterminée.

Phase III.A : établir des protections vaccinales pour lever les contraintes

Cette Phase III avec des incidences positives pour l'économie sera possible lorsqu'un robuste système de surveillance sentinelle aura été mis en place, associé à des tests généralisés et à une capacité à mettre en œuvre le traçage, l'isolement

²⁴ Une récente étude encore non publiée à New York montre que 20 % de la population échantillonnée (1000 personnes) présente une sérologie positive, alors que dans l'État de New York le taux est beaucoup plus faible de l'ordre de 3 %.

et les quarantaines — soutenu par la disponibilité de thérapies qui peuvent aider à atténuer le risque de propagation ou à réduire les conséquences graves chez les personnes atteintes d'infections — ou bien qu'un vaccin aura été développé et testé pour sa sécurité et son efficacité.

Objectifs

Les objectifs de contrôle de la transmission sont les suivants :

- prévenir l'infection ;
- traiter les personnes atteintes précocement pour éviter les complications sévères ;
- fournir une prophylaxie aux personnes exposées à l'infection pour les empêcher de développer la maladie ou en réduire la gravité ;
- dans le cas d'un vaccin, renforcer l'immunité de la population contre le virus afin de réduire la maladie et la mortalité et d'arrêter ou de ralentir considérablement la propagation ;
- permettre la levée de toutes les mesures de distanciation.

Seuils d'action

Déclenchement de la fabrication à grande échelle et de la planification des priorités vaccinales ou thérapeutiques

Dès qu'un vaccin ou une thérapie semblent prometteur dans les essais cliniques clés (c'est-à-dire qu'il a été prouvé qu'il est sûr et qu'il semble également efficace), le gouvernement devrait travailler avec l'industrie pour commencer à planifier la fabrication de masse, la distribution et l'administration avant même les approbations, afin de s'assurer qu'il y aura un approvisionnement suffisant pour la distribution de masse, si un produit démontre qu'il est sûr et efficace et obtient l'approbation réglementaire finale en s'assurant que la fabrication des autres vaccins (vaccin saisonnier antigrippal, vaccins obligatoires pour les nourrissons) n'en sera pas affectée.

Déclencheur du passage à la vaccination de masse

Une fois que la disponibilité d'un vaccin ou d'une thérapie est en mesure de répondre à la demande, la vaccination peut s'étendre au-delà des groupes prioritaires puis à une vaccination de masse qu'il s'agit de programmer avec l'industrie et le secteur privé.

Étapes nécessaires de la Phase III.A

Production de vaccins ou de produits thérapeutiques

Une fois qu'un vaccin ou un produit thérapeutique sûr et efficace a été homologué, il doit être rapidement fabriqué à grande échelle.

Priorité des vaccins ou des thérapies — lorsque l'offre est encore limitée

Les directives devraient être transparentes et expliquer la raison des priorités, avec une approche progressive qui

s'étend à d'autres groupes prioritaires à mesure que la disponibilité du vaccin s'accroît.

Vaccination de masse ou distribution thérapeutique - Lorsque l'offre est abondante

L'État doit créer un plan national sur la manière dont la vaccination de masse sera effectuée dans tout le pays. Ce plan devrait déterminer qui administrera les vaccins, où les vaccins seront proposés et comment les données sur le nombre de vaccinations seront collectées, ainsi que les éventuels effets indésirables du vaccin. L'indemnisation des concepteurs et des fabricants de vaccins devrait également être envisagée.

Mise en œuvre mondiale des vaccins et vaccination de masse

La France doit continuer à travailler avec l'OMS et les organisations mondiales du vaccin telles que GloPID-R, CEPI ou Gavi, à travers une coordination de leurs efforts et en stimulant la recherche de vaccins innovants (Phase 1), ainsi qu'avec les dirigeants nationaux et l'industrie pour :

- mettre au point des vaccins ;
- les tester ;
- les produire ;
- et planifier la manière dont les états à revenu plus élevé vont aider d'autres pays (en particulier les pays à faible et moyen revenu) à se procurer des vaccins et à mettre en place une vaccination de masse.

Ce soutien sera essentiel pour contrôler le virus au niveau mondial et sauver des vies dans le monde entier, ainsi que pour réduire l'impact que les futures vagues de la pandémie pourraient avoir sur la population nationale.

Études sérologiques pour déterminer l'immunité de la population

L'un des éléments clés pour apprécier la prévalence de la population à risque est la fraction de la population qui s'est rétablie et qui est protégée contre la réinfection. Si une fraction suffisamment importante de la population est devenue immunisée, soit par rétablissement naturel, soit par vaccination, les contraintes restantes peuvent être levées.

Phase III.B : à défaut de vaccin, une stratégie d'acquisition volontaire et sélective d'immunité grégaire

Face à une épidémie s'étendant aussi rapidement et à un agent aussi contagieux mais aussi peu connu que le Covid-19, la seule réponse possible des pays non préparés à ce type d'événements, telle la France, a été le confinement quasi généralisé des populations. D'autres pays en Europe, le Royaume-Uni, les Pays-Bas ou la Suède ont tenté d'initier avec plus ou moins de succès et de constance une immunité de groupe en conseillant seulement la distanciation physique et un confinement volontaire aux personnes les plus fragiles. Ainsi, bien que la Suède [7,8] n'ait fermé ni ses écoles ni ses entreprises, son système hospitalier semble répondre à l'afflux des cas graves et le taux observé de décès ne semble

pas fondamentalement différent de celui de la France. La stratégie pour la France consisterait à acquérir l'immunité de groupe par une contamination sélective et contrôlée à moindres risques.

Objectifs

À partir de l'analyse des données désormais accessibles sur la grande disparité de dangerosité de la contamination par le Covid-19 :

- identifier et quantifier les populations à bas risques, région par région, en intégrant l'effet des densités de populations et les laisser retourner à une vie normale sur le mode du volontariat ;
- identifier les populations à haut risque pour une séparation des précédentes et une quarantaine sélective plus durable ;
- calculer le risque acceptable du degré de contamination de la population à bas risques de façon à ne pas saturer les services hospitaliers²⁵, nationalement et région par région ;
- suivre par sondages représentatifs le taux de contamination de la population à bas risque et lever le confinement des personnes à risque une fois ce taux suffisamment élevé.

Seuils d'action

La non-disponibilité à court terme d'un vaccin efficace et sûr ou un temps trop long de vaccination de la population.

Étapes nécessaires de la Phase III.B

En préliminaire, effectuer un sondage par analyse sérologique d'une fraction représentative de l'ensemble de la population française (enfants et adultes) qui a été en contact avec le virus de façon à déduire les taux d'infection et de mortalité suivant les caractéristiques des populations : âge, sexe, facteurs de comorbidité, caractères génétiques, densité de population, etc.

Réaliser une étude virale extensive (recherche de mutations du virus) dans le cas de réémergence isolée de l'infection.

Disposer de thérapeutiques pour atténuer les effets du virus sur les personnes contaminées.

Expliquer cette stratégie qui, au final, limitera le nombre de décès et permettra une meilleure gestion des médias par le pouvoir politique pour obtenir une collaboration totale de la population.

Déterminer l'immunité de la population et le moment de la fin de l'épidémie par des études sérologiques.

Phase IV : suites et préparation à une nouvelle pandémie

Comme l'indique la figure ci-dessous, cette Phase IV démarre en fait dès la Phase II mais s'enrichira des débouchés encore potentiels des Phase III. A et Phase III.B (Fig. 4).

Les suites à court et moyens termes des Phases II et III

Traiter les séquelles physiques

La fin de la Phase III, c'est-à-dire le retour à une vie normale, ne sera pas la fin des Covid-19. En effet, chez un nombre important de sujets, des séquelles persisteront, dont, pour beaucoup d'entre elles, restent à évaluer la gravité et la durée. On commence à savoir quels organes resteront atteints.

La localisation principale en phase aiguë de la maladie est les alvéoles pulmonaires et, plus précisément, les pneumocytes qui s'y trouvent. L'« orage cytokinique » accompagne la réponse à l'agression des pneumocytes. À cette atteinte, il faut ajouter les embolies pulmonaires en rapport avec les troubles de la coagulation. Il est très probable que des séquelles persisteront sous la forme de bronchopneumopathie obstructive chronique avec ses complications habituelles de surinfection et d'hypoxie conduisant à l'insuffisance respiratoire et cardiaque.

Les cellules épithéliales tubulaires des reins peuvent être comme les pneumocytes pulmonaires la cible du virus. Il s'ensuit une insuffisance rénale aiguë qui n'est pas, comme on l'a cru initialement, fonctionnelle en relation avec des désordres hydroélectrolytiques, mais organique avec nécrose des cellules tubulaires, souvent irréversible et, donc passage à l'insuffisance rénale chronique. Cela aura pour conséquence la nécessité de recourir à des hémodialyses pour une durée indéterminée.

Les atteintes cérébrales : les formes les plus simples sont les anosmies et les agueusies qui heureusement en majorité régressent : les atteintes des nerfs crâniens, notamment le nerf olfactif avec infection du lobe olfactif ; les atteintes du thalamus et du tronc cérébral. Ces lésions peuvent aussi être la conséquence d'un syndrome thromboembolique ou de l'anoxie cérébrale liée à l'insuffisance respiratoire aiguë. Il existe aussi des atteintes cérébrales détectées par l'électroencéphalographie qui déterminent parfois un syndrome frontal avec troubles cognitifs et perte de la mémoire. Ces troubles demanderont une longue rééducation. On a décrit, plus exceptionnellement, des encéphalites aiguës entraînant une mort rapide.

La symptomatologie cutanée est très diverse allant des acrosyndromes jusqu'aux éruptions médicamenteuses et urticariennes. On les attribue aux troubles de la coagulation et on peut espérer qu'ils seront passagers. On ne sait pas encore si les traitements anticoagulants devront être poursuivis.

²⁵ Cf. par exemple les analyses mathématiques des références [9] et [10].

²⁶ Pour « *Posttraumatic stress disorder* », en français trouble de stress post-traumatique.

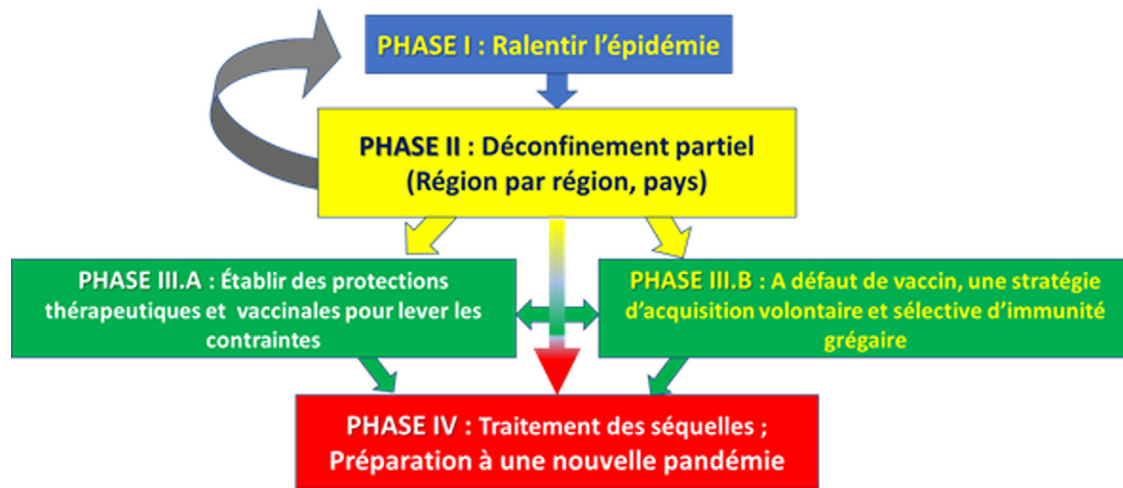


Figure 4 Transition vers la Phase IV et schéma global de sortie de l'infection de la COVID-19.

Traiter les séquelles psychiques (PTSD²⁶)

Un suivi psychologique pour les personnels de santé et des EHPAD qui ont été en première ligne dans les zones tendues.

Anticiper le futur

La pandémie actuelle a révélé de graves lacunes dans la préparation à la pandémie de notre pays, en fait de la totalité des pays occidentaux, en règle des pays qui n'avaient pas été exposés aux épidémies antérieures de type SRAS-CoV et le MERS-CoV. Le Covid-19 ne sera pas la dernière urgence de santé publique à menacer nos sociétés. Des investissements importants doivent être prévus dans les infrastructures scientifiques, médicales et de santé publique pour prévenir, détecter et répondre à la prochaine menace de maladie infectieuse émergente. Une organisation hospitalière fondée sur la flexibilité de ses structures, en opposition à l'organisation actuelle fondée sur des spécialités parfois cloisonnées devra être réfléchi pour pouvoir être mise en œuvre rapidement en cas de besoin dans le futur. Cela passera par un fort assouplissement des contraintes réglementaires et la diminution du poids de l'administration dans la gestion des hôpitaux. Les sciences humaines et sociales vont aussi devoir se saisir de ce nouveau contexte d'un monde post-pandémie où le retour à la normale ne sera pas la normale d'avant, en particulier dans nos sociétés occidentales, avec des remises en cause aussi bien politiques, qu'économiques ou comportementales. De ce point de vue, le port du masque de façon systématique et la distanciation physique deviendront des réflexes, comme dans les pays asiatiques, à l'orée par exemple d'une nouvelle épidémie de même nature.

Mieux coordonner la recherche biologie-santé

En parallèle des actions dites immédiates de la Phase II, la recherche en biologie-santé doit être renforcée, particulièrement en termes de coordination et de stratégie :

- établir une structure de pilotage unique, portée par l'Alliance des sciences de la vie et de la santé (AVIE-SAN) qui soit en charge de la coordination des appels

à projets de recherche, notamment ceux du PHRC, ANR, ANRS, de leur évaluation, de l'affectation des moyens, dont ceux pour la gestion des cohortes en s'appuyant sur le retour d'expérience du consortium REACTing qui a montré son efficacité opérationnelle. Les programmes porteront sur les grandes questions soulevées par la pandémie : épidémiologie, formes cliniques, prévention, mécanismes physiopathologiques, relations phénotype/génotype, facteurs de risque, y compris maladies chroniques, traitements, vaccins, moyens diagnostiques, santé numérique, sciences humaines et sociales, économie de la santé, principes éthiques en temps de pandémie, etc. ;

- développer un programme spécifique en intelligence artificielle pour soutenir la santé numérique : diagnostic, suivi des malades, télémédecine, aide à la décision, modélisation : épidémiologie et stratégies thérapeutiques ;
- mutualiser les infrastructures existantes : cohortes populationnelles, biobanques, entrepôts de données de santé (Health data hub), plateformes analytiques ;
- favoriser l'innovation : accompagner les start-ups en santé dont la R&D s'inscrit dans un temps long, ce qui implique une adaptation de la réglementation, des financements et des partenariats public-privé dans des domaines spécifiques, notamment : diagnostic, suivi des malades, télémédecine, aide à la décision, échantillonnage-groupage par sondage dans la population, modélisation : épidémiologie et stratégies thérapeutiques ;
- établir une stratégie et des moyens de communication pour informer les citoyens sur la recherche, les avancées thérapeutiques et diagnostiques, les aspects éthiques et réglementaires ; insérer des éléments pédagogiques dans les programmes scolaires des écoles primaires et secondaires pour expliquer ce qu'est la recherche en biologie-santé, notamment sur les survenues et gestions des épidémies.

Mettre en place une véritable stratégie européenne

Mettre en place une véritable stratégie européenne de réponse aux défis de santé, de nature infectieuse ou

non-infectieuse, auxquelles nos sociétés pourraient à nouveau être exposées dans le futur. Une coordination européenne de la réflexion sur les grands problèmes de santé, en aval et en lien avec la recherche, devra s'assurer de la pertinence du tissu de recherche européen et de sa coordination avec le tissu industriel afin de permettre le développement des stratégies coordonnées de veille épidémiologique, et, dans des délais qui peuvent relever de l'urgence, de stratégies de développement de tests biologiques, de vaccins et de thérapeutiques ciblées à l'image de ce qui se fait dans d'autres domaines, comme l'aéronautique.

Accroître la vigilance des zoonoses, développer à grande échelle la modélisation des maladies infectieuses et mettre au point des vaccins contre les nouveaux virus en quelques mois

Les zoonoses sont transmissibles aux humains soit directement (chasse et consommation des animaux sauvages) soit indirectement par le bétail ou les animaux domestiques, eux-mêmes précédemment contaminés. Une vigilance accrue est nécessaire avec l'appui des écoles vétérinaires ce qui suppose un contrôle strict de l'importation des animaux vivants et des viandes consommables ainsi que la recherche d'une infection virale ou bactérienne chez les animaux sauvages trouvés morts.

La modélisation des maladies infectieuses joue un rôle important dans la prise de décision en matière de santé publique. Elle s'est toutefois révélée défailante au niveau international à l'occasion de cette pandémie, avec des prévisions dont les trop grands intervalles de confiance ne donnaient que peu d'indications sur les politiques à suivre. Il est indispensable, afin de mieux gérer cette crise et essayer de prévenir la suivante, de développer à grande échelle la modélisation mathématique des épidémies à partir des informations des données publiques²⁷, de la sommatation des médicaments, des données numériques remontées des tests sérologiques et virologiques, des scanners.

En réponse au Covid-19 et en préparation de la prochaine menace sanitaire non identifiée auparavant, on devrait, au niveau national, européen et international, se fixer l'objectif ambitieux de développer rapidement des contre-mesures médicales pour les menaces nouvelles ou inconnues en quelques mois, et non en quelques années. Une stratégie, des programmes et des financements spécifiques seront nécessaires. Cette stratégie devrait inclure le soutien d'une capacité de fabrication flexible pour augmenter la production au niveau mondial en cas d'urgence.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gollier C, Gossner O. Group testing against Covid-19. *Covid Econ* 2020;1:32–42.
- [2] Wurtezer S, Marechal V, Mouchel JM, Moulin L. Time course quantitative detection of SARS-CoV-2 in Parisian wastewaters correlates with COVID-19 confirmed cases. *medRxiv*; 2020.
- [3] Masques et Covid-19 : avis de l'Académie nationale de médecine du 23 mars 2020; 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.banm.2020.05.001> [En ligne ; consulté le 1/07/2020] <http://www.academie-medecine.fr/masques-et-covid-19-avis-de-lacademie-nationale-de-medecine/>.
- [4] Covid-19 : pour une coordination nationale et européenne de la recherche. Communiqué des Académies nationales de médecine, de pharmacie et vétérinaire de France; 2020 [En ligne ; consulté le 1/07/2020] http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/05/20.5.6-Riposte-recherche_tri_acad%C3%A9mique-FINAL.pdf.
- [5] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Viral Shedding and Antibody Response for the COVID-19 Pandemic; 2020 [En ligne ; consulté le 1/07/2020] <https://www.nap.edu/catalog/25774/rapid-expert-consultation-on-sars-cov-2-viral-shedding-and-antibody-response-for-the-covid-19-pandemic-april-8-2020>.
- [6] Sciamia Y. Is France's president fueling the hype over an unproven coronavirus treatment? *Science* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1786> [<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/france-s-president-fueling-hype-over-unproven-coronavirus-treatment> ; en ligne ; consulté le 1/07/2020].
- [7] Giesecke J. The invisible pandemic. *Lancet* 2020;395(10238).
- [8] Gibney E. Whose coronavirus strategy worked best. Scientists hunt most effective policies. *Nature* 2020;581:15–6.
- [9] Shalev-Shwartz S, Shashua A. Can we contain Covid-19 without locking-down the economy? CBMM Memo. n° 104; 2020 [En ligne] <https://www.cbmm.mit.edu/sites/default/files/publications/CBMM-Memo-104-v4.pdf>.
- [10] Hoertel N, Blachier M, Blanco C, Olfson M, Massetti M, Limosin F, et al. Facing the COVID-19 epidemic in NYC: a stochastic agent-based model of various intervention strategies. *medRxiv preprint*; 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.20076885>.

²⁷ Une compagnie scannant avec des méthodes d'intelligence artificielle des sites, officiels ou non et quelles que soit les langues, a pu ainsi extraire du bruit le signal d'une épidémie naissante en Chine avant les annonces officiels et à partir des circulations aériennes prévoir ses lieux d'extension (<https://www.academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa008/5704418>).