

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Commission des affaires sociales

Mercredi
5 janvier 2022
Séance de 16 heures

Compte rendu n° 26

– Table-ronde, en visioconférence, sur les traitements contre le covid..... 2

SESSION ORDINAIRE DE 2021-2022

**Présidence de
Mme Fadila Khattabi,
*Présidente***



COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES

Mercredi 5 janvier 2022

La séance est ouverte à seize heures cinq.

La commission organise, en visioconférence, une table ronde sur les traitements contre le covid, réunissant les participants suivants :

– Pr Dominique Le Guludec, présidente de la Haute Autorité de santé ;

– Pr Jérôme Salomon, directeur général de la santé ;

– Pr Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes ;

– Pr Jean-François Timsit, chef du service de réanimation médicale et infectieuse, l'hôpital Bichat ;

– Dr Marie-Paule Kieny, présidente du conseil scientifique sur les vaccins covid-19, représentante de l'essai clinique Solidarity de l'Organisation mondiale de la santé.

Mme la présidente Fadila Khattabi. Mes chers collègues, comme vous l'avez constaté, nous commençons 2022 comme nous avons commencé 2021, c'est-à-dire dans un contexte de crise sanitaire qui nous impose à tous une vigilance permanente. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé d'organiser cette table ronde par visioconférence.

Malgré les contraintes avec lesquelles il nous faut composer, notre commission continuera de suivre au plus près l'évolution de la situation comme elle l'a toujours fait au cours de ces dernières semaines et de ces derniers mois.

Ainsi, le 15 décembre dernier, nous avons auditionné, conjointement avec la commission des lois constitutionnelles, de la législation et de l'administration générale de la République, le ministre des solidarités et de la santé pour faire le point sur les nombreux enjeux de la crise sanitaire. Dans les semaines qui viennent, nous nous réunirons encore afin d'aborder les problématiques très diverses soulevées par l'épidémie. Aujourd'hui, c'est l'actualité des variants successifs qui nous occupe et nous préoccupe.

Nous devons aussi tenter de prendre du recul et de la hauteur. C'est pourquoi, avec la présidente de la commission du développement durable et de l'aménagement du territoire, Laurence Maillart-Méhaignerie, j'avais saisi en septembre dernier l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques sur les interactions entre la qualité de l'air et le covid. Le président Cédric Villani nous a communiqué le rapport de l'Office le 22 décembre dernier ; j'invite chacun à se reporter à ce travail très intéressant et très complet.

Par ailleurs, si la vaccination reste plus que jamais la priorité, nous devons également ne pas perdre de vue la question des traitements, qu'ils soient préventifs ou curatifs. C'est pourquoi il m'a paru utile de réunir dès à présent une table ronde sur le sujet. Je remercie l'ensemble des intervenants, qui sont de grande qualité, d'avoir répondu favorablement à l'invitation de notre commission. Je sais que leur temps est précieux compte tenu de la charge qui est la leur dans cette période difficile.

Il en est d'ailleurs de même pour les parlementaires que nous sommes. Aussi, je tiens à excuser plusieurs de mes collègues qui sont actuellement dans l'hémicycle et suivront cette réunion sans pouvoir intervenir.

Pr Dominique Le Guludec, présidente de la Haute autorité de santé. Le travail autour des traitements et des vaccins du covid se fait dans la collaboration la plus totale entre les différentes agences et institutions, dans une ambiance extrêmement fructueuse de partenariat et de collaboration ; je tiens à en remercier mes collègues.

Dans le domaine des médicaments, comme pour le covid en général, la situation évolue rapidement avec d'une part des nouveaux médicaments, et c'est tant mieux, mais d'autre part l'arrivée des variants qui, parfois, module leur activité.

Vous connaissez tous, puisque vous l'avez votée, la réforme de l'autorisation d'accès précoce par laquelle la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) se prononcent très rapidement pour des produits innovants pour des maladies graves. Cette collaboration avec l'ANSM se passe également très bien puisque, pour les produits covid, notre délai d'instruction était le mois dernier de dix-neuf jours en moyenne après dépôt du dossier par l'industriel. Vous voyez donc que nous agissons extrêmement vite pour donner accès à ces traitements.

Quelle est la situation aujourd'hui ? Pour simplifier, il existe trois grandes classes de traitement qui sont les anticorps, les antiviraux et les traitements anti-inflammatoires. Ce sont des traitements soit préventifs soit curatifs.

Nous disposons de trois anticorps. Le premier est celui d'Eli Lilly, qui a perdu ses indications. Le deuxième est le ronapreve, qui avait des indications à la fois en préventif après exposition et en curatif mais qui a perdu son activité sur le variant omicron ; il reste utile pour les patients atteints de delta ou qui ont été exposés à un cas identifié comme delta. Le dernier est l'anticorps d'AstraZeneca, utilisé en intramusculaire en prévention préexposition ; nous n'avons pas de données sur le cas post-exposition pour l'instant. Il s'adresse à des patients à risque sévère ou qui répondent mal à la vaccination.

Aujourd'hui, nous avons donc perdu un certain nombre de molécules efficaces. En revanche, le collègue de la HAS se prononce demain sur un autre anticorps, le sotrovimab de GSK, qui est utilisé en curatif pour des personnes à risque de forme sévère. Sans trop dévoiler de secret, il s'annonce bien et les doses seront disponibles en France fin janvier ou début février.

Pour ce qui concerne les antiviraux, le remdesivir a quelques indications à l'hôpital mais très peu. Le monupiravir n'a pas eu d'autorisation d'accès précoce en raison des résultats de l'étude présentée. Nous attendons le paxlovid pour lequel un début de dossier a été déposé mais le dépôt complet du dossier aura lieu demain. Nous le traiterons évidemment au plus vite. L'avis de l'ANSM sur le bénéfice-risque est attendu lundi 10 janvier et l'avis du collège le 20 janvier. Les doses ne seront pas disponibles avant la fin du mois de février.

Enfin, il existe des anti-inflammatoires connus, utilisés dans d'autres indications, en particulier en rhumatologie, comme la dexaméthasone et les inhibiteurs des interleukines. Ils peuvent être utilisés et le sont à ce jour.

Pour résumer, nous aurons en curatif assez vite le sotrovimab et, en prophylaxie préexposition, nous avons l'évusheld en intramusculaire en attendant le paxlovid. Des traitements existent donc. Ils sont évolutifs mais, pour la période du mois de janvier, nous n'avons pas grand-chose.

Pr Jérôme Salomon, directeur général de la santé. Nous avons été fortement soutenus par les parlementaires depuis deux ans et je vous en remercie car c'est un travail extrêmement important pour l'ensemble des Français.

Puisque vous voulez prendre de la hauteur, et je salue cette volonté, nous en sommes à bientôt deux ans de cette pandémie qui n'est pas terminée et l'impact pour nos concitoyens est considérable. Nous avons dépassé ces jours-ci les dix millions de Français touchés comme cas confirmés. Je voudrais revenir sur des sujets plus difficiles, plus délicats : plus de 580 000 Français ont été hospitalisés, ce qui est un chiffre considérable et nous aurons malheureusement cette semaine à franchir un seuil extrêmement douloureux, celui des 125 000 décès par covid. C'est malheureusement historique.

Je voudrais en outre aborder d'emblée deux éléments qui ne sont pas souvent évoqués. On parle beaucoup des vaccinés et des non-vaccinés ; c'est légitime mais on ne parle pas de certaines victimes collatérales, les personnes vaccinées très fragiles. Les immunodéprimés et les personnes sous traitement sont un peu les oubliés de cette crise. C'est la raison de cet effort d'accès aux traitements, c'est vraiment pour ces personnes qui sont vaccinées mais ne répondent pas bien à la vaccination ou ont une immunité amoindrie pour des raisons diverses sur lesquelles je ne reviendrai pas.

Les conséquences de la maladie covid sont un autre point important. On parle beaucoup de covid long – et c'est un sujet majeur – mais nous pourrions aussi parler du fameux *paediatric inflammatory multisystem syndrome* (PIMS) de l'enfant, qui est une réaction inflammatoire systémique pouvant survenir à distance. Ces sujets post-infectieux constituent aussi une préoccupation pour l'ensemble de la communauté soignante.

Par ailleurs, la dimension stratégique est également très importante, en particulier les enjeux internationaux puisque tout est international dans cette affaire. Un très gros effort européen de recherche et d'accès aux traitements est mené, que je salue aujourd'hui compte tenu de la présidence française de l'Union européenne.

Je salue également les efforts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui nous aide à avancer dans les connaissances sur les traitements et les vaccins mais aussi à garder cet indispensable enjeu de solidarité internationale et de santé mondiale. Nous ne nous sortirons de cette pandémie que si l'ensemble de la planète est protégé et a les mêmes accès aux outils clés.

La direction générale de la santé (DGS) a été attentive dès le début à l'accompagnement et à l'anticipation du développement de traitements. Une cellule interministérielle a été créée dès février 2020, regroupant la santé, l'enseignement supérieur et la recherche. L'idée est vraiment d'engager le maximum d'essais cliniques de haut niveau, académiques ou non, sur les traitements prometteurs, avec une veille réalisée par l'Institut

national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes (ANRS | MIE) et l'ANSM. Le but est d'anticiper les évolutions des traitements et de réserver des volumes de traitements pour la France. Nous avons donc réservé le tocilizumab.

Des autorisations de mise sur le marché (AMM) européennes ont été données et la présidente Le Guludec a insisté sur le fait que le traitement classique des détresses respiratoires a évidemment été consolidé dans la covid, avec tout ce qui est anticoagulants, anti-inflammatoires, corticostéroïdes et oxygène. La place de la ventilation mécanique a très vite été stabilisée.

Dans un second temps, un effort considérable et très français – les parlementaires doivent le savoir – a été réalisé au titre de ce qui s'appelait autrefois l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), réformée maintenant en accès précoce. C'est un dispositif très original, qui signifie qu'une spécialité pharmaceutique peut être mise à disposition alors qu'elle n'a pas encore l'AMM mais est dans une démarche de partage de données sur l'efficacité du traitement. C'est une autorisation à titre exceptionnel, pour le bénéfice du patient, alors que le délai pour boucler le dossier d'AMM peut se compter en mois. C'est évidemment très important.

La monothérapie puis la bithérapie Lilly ont été citées ; elles ont été très utiles en termes d'ATU. Cela a été ensuite le cas du ronapreve de Roche.

Initialement limitées à la prise en charge curative précoce, les autorisations ont été étendues très rapidement à la prophylaxie en pré- et post-exposition. C'est évidemment fondamental pour les patients à haut risque de forme grave. La décision de la HAS date d'août 2021. Tout ceci fait de l'accès précoce un élément clé en France.

Un autre élément clé que je voudrais souligner concerne les enjeux de réservation de produits, de relais de communication auprès des agences régionales de santé (ARS), des prescripteurs et des associations ainsi qu'un suivi hebdomadaire, voire quotidien, du nombre de patients pouvant bénéficier de ces traitements.

Nous avons constaté qu'il était difficile d'en faire bénéficier l'ensemble des personnes éligibles. Nous avons estimé à environ 100 000 le nombre de patients concernés. Plusieurs raisons, collectives, font que nous devons encore faire un effort de communication vis-à-vis des prescripteurs et des patients qui, parfois, ne savent pas qu'ils pourraient avoir accès à des traitements alors qu'ils sont fragiles. Nous ferons donc un très gros effort avec vous, l'ensemble des soignants et les associations pour partager des informations.

On a beaucoup parlé d'omicron mais, comme vous le savez, nous avons maintenant une double épidémie avec en même temps la persistance de delta et l'installation progressive d'omicron. Le niveau de l'épidémie est exceptionnel puisque les derniers chiffres font état d'une incidence de 2 000 ou 3 000 pour 100 000 en Île-de-France, et peut-être 4 000 dans certaines populations en Île-de-France. Cela veut dire que 4 % des jeunes en Île-de-France sont actuellement positifs. C'est un chiffre sidérant puisque cela signifie qu'un jeune Francilien sur vingt-cinq est actuellement positif avec omicron.

Les enjeux thérapeutiques sont évidemment capitaux, surtout pour les personnes fragiles. Nous avons eu récemment de nombreuses bonnes nouvelles. La bithérapie d'anticorps monoclonaux evushel a été autorisée en accès précoce et la France est un des premiers pays à utiliser ce traitement en prévention pré-exposition, avec une réservation

stratégique et un suivi resserré. Son avantage par rapport au ronapreve est que ce traitement est administré par injection intramusculaire une fois tous les six mois au lieu d'une injection mensuelle. Cela améliore considérablement le confort des patients.

Des travaux très importants ont été menés par tous les scientifiques. Je remercie l'ANRS | MIE et Yazdan Yazdanpanah pour tous les échanges hebdomadaires entre les équipes, l'ANSM et la HAS, que nous sollicitons en permanence. La mobilisation est très forte, avec un engagement de haut niveau pour que les instructions des dossiers d'accès précoce soient réalisées dans des délais extrêmement contraints.

Enfin, j'attire votre attention sur le fait que nous restons très attentifs à la sécurité. Nous faisons évidemment un usage raisonné des moyens publics et l'idée est que cela bénéficie au patient. Pour vous donner un contre-exemple, nous avons sécurisé 50 000 doses de molnupiravir. La réservation avait été signée assez rapidement avec une condition de livraison du produit. Ce produit semblait assez prometteur au début et était en accès précoce mais, au vu des données de santé, la HAS a considéré très récemment, le 9 décembre, que l'ensemble des critères permettant d'octroyer un accès précoce n'était pas atteint. Le contrat, qui prévoyait un déclenchement de commande en cas d'autorisation précoce, a donc été résilié de droit et aucun engagement financier n'a été porté par la France. Nous pouvons avoir ce mécanisme de sécurité, en réservant très tôt, en attendant l'instruction des scientifiques et, si cette instruction est négative comme cela a été le cas ici, le contrat est résilié. C'est un sujet important en termes de bonnes pratiques et de bon usage des deniers publics.

Nous sommes évidemment très attentifs à l'évolution du virus puisque, à chaque variant, nous nous posons la question de l'efficacité et des indications des traitements contre la covid. Des travaux *in vitro* et des travaux en temps réel chez les patients sont réalisés et toutes ces données sont partagées. Par exemple, hier, nous avons envoyé aux ARS et à l'ensemble des professionnels de santé un message – un DGS-Urgent, adressé à environ un million de professionnels de santé – pour expliquer les modalités de prise en charge dans toutes les régions que ce soit pour des delta ou des omicron, pour expliquer les traitements disponibles, les traitements acquis et les traitements qui arriveront puisque, comme l'a dit la présidente Le Guludec, nous attendons beaucoup de l'arrivée des antiviraux à action directe dans les prochaines semaines.

Nous faisons donc un gros travail d'explicitation, que mes équipes continueront d'ailleurs cette semaine en contactant l'ensemble des prescripteurs, des ARS et des associations de patients par l'intermédiaire de France Assos Santé et de l'ensemble des grandes associations de patients qui regroupent les grands immunodéprimés, les greffés et les malades chroniques ; ils ont besoin d'avoir ces informations en termes d'égalité de prise en charge et d'égalité d'accès à l'information.

Nous faisons aussi un grand travail de prospective et d'analyse proactive. Certaines entreprises françaises sont très avancées sur le sujet et nous avons des contrats de préservation de l'anticorps polyclonal xenothera. Il s'agit d'une production anticipée, d'une réservation, d'une acquisition. Tout ceci est très cadré, l'idée étant de faciliter les contrats alors même que la production est anticipée. Nous sommes donc vraiment en avance et le laboratoire a déposé un dossier d'accès précoce en cours d'examen, notamment pour son efficacité ou non vis-à-vis d'omicron. Nous sommes donc aussi capables de soutenir des entreprises en phase de production avec un produit potentiellement innovant.

Enfin, nous attendons une innovation très forte. J'ai parlé jusqu'à présent d'anticorps qui sont des molécules assez complexes à injecter, ce qui pose un sujet organisationnel : ce sont des injections sous surveillance. Nous verrons arriver dans les prochaines semaines des antiviraux par voie orale, extrêmement simples à prendre pour les patients puisqu'il s'agit de deux comprimés par jour. Nous attendons beaucoup de la décision dans les prochaines semaines de la HAS sur le fameux paxlovid de Pfizer. C'est un traitement curatif qui doit être pris très tôt, dans les cinq premiers jours.

Nous avons de plus ouvert la possibilité, tout à fait nouvelle, d'avoir un accès précoce non seulement à l'hôpital mais aussi en ville afin que les patients puissent récupérer très facilement ce traitement. C'est la première fois et, au vu des enjeux, je pense que c'est très important. Nous comptons énormément sur les acteurs de ville, que nous saluons : le rôle des professionnels de santé de ville, libéraux notamment, pharmaciens, médecins et infirmiers, est considérable pour informer les patients et leur dire qu'il existe des traitements pouvant être pris dans des conditions simplifiées. Le suivi des patients pourra donc se faire dans un cadre extrahospitalier.

J'ai traité jusqu'à présent les traitements curatifs précoces. En ce qui concerne les traitements curatifs des formes graves hospitalisées, les traitements anti-inflammatoires spécifiques se sont ajoutés aux traitements de support et traitements par corticoïdes, oxygénothérapie, etc. Nous avons là encore beaucoup progressé et je salue tous les cliniciens mobilisés depuis deux ans pour prendre en charge l'ensemble des patients en France dans des conditions que les autres pays nous envient car nous avons gardé l'esprit de solidarité.

Vous savez que la France est le seul pays qui a organisé 1 350 évacuations sanitaires interrégionales pour que l'ensemble des patients puissent être pris en charge. C'est tout à fait original et nous avons même noté que les patients ayant bénéficié de cette évacuation sanitaire, qui peut paraître être une punition, étaient en fait mieux pris en charge puisqu'ils sont partis d'un endroit très sous pression pour être pris en charge dans un endroit moins sous pression, avec des conditions de prise en charge qui restent tout à fait satisfaisantes.

J'ai parlé longuement mais je voulais saluer l'ensemble des professionnels de santé et attirer l'attention des patients et associations de patients sur l'importance du partage d'information sur ces innovations thérapeutiques.

Pr Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes. Le traitement est un sujet important. Pour se battre contre ce virus, je pense qu'il faut avoir un ensemble d'outils. Les vaccins, sur lesquels nous avons beaucoup progressé, sont bien sûr un outil mais il ne faut pas oublier le traitement.

Nous avons beaucoup progressé sur le traitement, notamment chez les patients hospitalisés, ce qui a permis très rapidement, dès l'été 2020, de dire que nous diminuons de moitié la mortalité et le passage en réanimation pour les patients arrivant à l'hôpital grâce à un traitement anti-inflammatoire. Il est donc important de dire que nous avons progressé même s'il reste beaucoup à faire.

Le traitement chez les patients sévères et les patients hospitalisés comprend notamment le traitement de l'inflammation. La maladie comporte une phase virale et une phase d'inflammation. C'est sur la phase d'inflammation que nous avons d'abord le plus progressé,

avec les corticoïdes, les traitements anti-inflammatoires spécifiques et l'héparinothérapie. Je n'en parlerai pas beaucoup car Jean-François Timsit sera le meilleur intervenant sur ce sujet.

Ensuite, nous avons eu des traitements antiviraux chez les patients hospitalisés. Je dois dire que, pour l'instant, nous n'avons pas beaucoup progressé. Nous avons évalué beaucoup de traitements et nous les avons écartés. Le seul traitement qui a peut-être montré une efficacité est celui par anticorps monoclonaux, uniquement chez des patients dont la sérologie est négative, et c'est devenu compliqué avec l'arrivée des variants. Nous n'avons donc pas beaucoup progressé en termes de traitement antiviral chez le patient hospitalisé.

En revanche, nous avons progressé chez les patients dans les phases précoces de la maladie car il faut prescrire un antiviral rapidement, dans les cinq jours après le début des symptômes. Les progrès proviennent des anticorps monoclonaux et de traitements antiviraux qui arriveront très bientôt.

Des recommandations ont été émises, notamment en France, pour l'accès précoce à ces anticorps monoclonaux mais cela devient difficile avec les variants. Par exemple, le traitement par anticorps monoclonaux regeneron de Roche n'est plus efficace car le variant omicron est résistant à ce traitement. Nous attendons pour ces patients un autre traitement, le sotrovimab de GSK, qui arrivera fin janvier.

Enfin – et c'est extrêmement important – nous avons des traitements en prophylaxie. Malheureusement, une partie de la population, notamment les patients immunodéprimés, a le covid de façon sévère. Une partie d'entre eux ne répond pas au vaccin et ils ont des taux vraiment très élevés de formes graves. Beaucoup de recherches ont été menées pour savoir comment protéger ces patients qui ne répondent pas au vaccin, ce qui a conduit à utiliser des anticorps monoclonaux en prophylaxie, notamment l'evushel précédemment évoqué.

Depuis quinze jours, nous disposons de ce traitement en France. Nous avons des doutes, il faut le dire, et nous avons toujours quelques doutes sur son efficacité sur omicron, mais il semble que cela fonctionne. Nous l'utilisons depuis quinze jours en France – c'est l'un des premiers pays où il est utilisé – chez des patients immunodéprimés.

Où l'ANRS | MIE intervient-elle dans ce panorama d'ensemble que je ne détaille pas ? Nous avons d'une part un rôle d'expertise et nous travaillons de manière très rapprochée avec les ministères chargés de la santé et de la recherche mais aussi avec la HAS et l'ANSM. Bien sûr, ce n'est pas nous qui décidons mais nous donnons notre expertise *via* nos experts chercheurs.

D'autre part, nous essayons de coordonner les essais cliniques, ce qui n'a pas beaucoup été fait durant la première année de pandémie, où l'agence n'existait pas, afin que tout le monde ne fasse pas la même chose, afin de réguler et coordonner les financements tout en mettant en place des projets fédérateurs, importants sur le plan scientifique.

Des projets ont été lancés à cette fin à l'échelon national, tels que des essais cliniques ou des études de cohorte. Je citerai par exemple la cohorte Cocoprev de patients traités par anticorps monoclonaux. En effet, lorsqu'un traitement est en accès précoce, nous disposons de très peu de données et il est donc important de l'inclure dans le cadre d'une cohorte pour essayer de l'évaluer. Comme je vous le disais, l'evushel n'est peut-être pas complètement efficace ; il faut regarder ce qu'il se passe et une cohorte est mise en place pour ce faire, pour suivre les patients. Ce travail est mené avec la HAS et l'ANSM, en articulation avec les deux ministères.

Il est aussi utile de mettre en place des essais cliniques, par exemple parce que nous ne savons pas encore si les traitements antiviraux fonctionnent chez les patients hospitalisés d'où l'importance d'impulser ces projets, et ce au niveau européen. Même si cela n'a pas été facile, nous avons donc mis en place deux essais au niveau européen, avec l'Inserm et une dizaine de partenaires européens : le premier s'appelle *Discovery* et évalue l'anticorps monoclonal evushel chez les patients hospitalisés ; le second évalue chez les patients les plus sévères le baracitinib, qui est un anti-inflammatoire.

Par ailleurs, les premiers résultats des essais sur le molnupiravir n'étaient pas bons mais nous pensons que les essais n'ont pas été bien faits et qu'il ne faut pas encore le jeter mais continuer les essais. Nous réfléchissons au niveau européen, en articulation avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), à mettre en place un essai clinique pour continuer à évaluer ce médicament.

Nous avons donc beaucoup progressé et avons eu un impact sur la santé de la population mais nous avons encore beaucoup de chemin à parcourir. Nous intervenons pour financer les projets qui viennent du terrain, pour coordonner les projets de façon à ce que tout le monde n'aille pas dans la même direction et que les gens puissent travailler ensemble, pour essayer d'avoir une démarche européenne, parce que nous pensons que la réponse à une pandémie doit être européenne et internationale.

J'ai parlé de l'Europe car nous avons beaucoup progressé sur ce plan. Nous avons même écrit un article pour dire que plein de choses ne fonctionnent pas et doivent être améliorées mais cette pandémie est l'occasion d'améliorer ces collaborations européennes. Nous avons progressé et nous devons continuer.

Enfin, il faut continuer à travailler à l'échelon international, notamment avec l'OMS. Il est important que ces essais cliniques soient réalisés en articulation avec l'OMS pour avancer sur l'innovation et le traitement, comme cela a été le cas avec l'essai *Solidarity*.

Pr Jean-François Timsit, chef du service de réanimation médicale et infectieuse, hôpital Bichat. Parmi les différents intervenants, je suis le clinicien, le plus proche des malades, et je parlerai plutôt de réanimation pour vous dire où nous en sommes du traitement des malades les plus sévères et ce qu'il nous manque.

La première partie concerne le traitement de la maladie elle-même. Après la partie virale, qui est très initiale et pas très sévère, a lieu la partie immunologique. Il arrive que des défenses trop importantes de l'organisme se mettent en branle ; elles n'ont pas vraiment d'effet antiviral mais ont un considérable effet délétère sur l'organisme. Enfin, une troisième partie a lieu chez les malades les plus sévères, l'immunoparalysie post-réversible : l'immunité est complètement sidérée par l'effort qu'elle a fourni et il se produit énormément de surinfections et de complications infectieuses, ce qui influe fortement sur le pronostic des malades les plus sévères.

Au début, nous nous sommes retrouvés pris de court avec une maladie très compliquée et nous avons souvent eu des malades très en manque d'oxygène auxquels nous avons mis très vite des machines et administré un certain nombre de médicaments. Nous avons probablement été préjudiciables à leur pronostic par une intensité thérapeutique qui correspondait à ce que nous savions faire avant. Nous avons probablement eu un effet délétère en les « sur-soignant ».

On dit, et c'est une base du traitement en réanimation : « *Don't harm* », ne pas faire de mal. Les médicaments que nous utilisons sont souvent très agressifs et les stratégies thérapeutiques sont très agressives. Il est très compliqué de trouver un équilibre entre un traitement agressif efficace et les risques que nous prenons en l'utilisant. Nous avons fait beaucoup de progrès sur ce sujet.

Nous nous sommes aussi aperçus assez vite que le côté viral de la maladie n'est pas très important en réanimation. Les malades ne sont pas très contagieux quand ils sont très graves mais, par contre, ils ont une inflammation très exacerbée. Nous nous sommes vite rendu compte qu'il fallait probablement diminuer un peu l'inflammation, le corollaire de l'utilisation des anti-inflammatoires étant que ces médicaments diminuent les défenses anti-infectieuses face à d'autres agents.

Nous avons d'abord utilisé des corticoïdes. Ils sont très probablement efficaces à petite dose. Nous commençons à disposer de nombreuses données et je pense que le rationnel est assez clair. Nous ne savons pas combien il faut donner de corticoïdes ni combien de temps. Nous ne savons pas s'il faut moduler la quantité de corticoïdes en fonction de la gravité des malades, de leur poids et de leur taille. Tout ceci est complètement inconnu et des travaux de recherche sont menés actuellement. Nous avons utilisé le schéma thérapeutique de l'une des grosses études anglaises de la plateforme *Recovery*, avec la dexaméthasone à 6 milligrammes.

D'autres médicaments anti-inflammatoires sont utiles pour casser l'inflammation liée au virus mais peuvent être délétères en ne permettant pas à l'organisme de se défendre correctement contre les infections nosocomiales. C'est le problème que nous avons en réanimation chez les patients les plus graves et, finalement, nous n'arrivons pas à faire baisser la mortalité lorsque nous leur donnons ces médicaments alors qu'ils sont déjà trop graves, probablement à cause de cette troisième phase de surinfection qui est exacerbée par l'utilisation de ces médicaments, difficiles à manipuler du fait de leur rapport coût-bénéfice.

Vous avez entendu parler du tocilizumab et nous avons beaucoup d'espoirs dans les inhibiteurs des Janus kinases (anti-JAK). Il s'agit d'une autre voie et d'autres médicaments encore sont en cours d'essai.

À l'heure actuelle, nous ne savons pas identifier des catégories de sous-populations de patients avec un profil inflammatoire particulier qui justifierait tel ou tel traitement à tel ou tel moment de leur maladie. C'est là que nous bloquons actuellement, c'est très problématique et nécessitera un effort collaboratif mondial je pense. Manifestement, il existe des traitements à administrer en fonction d'un certain nombre de circonstances à certains patients. Je pense que l'individualisation de la thérapeutique est un aspect majeur des stratégies de recherche à mener.

Nous avons aussi appris à maintenir les malades en vie et nous arrivons maintenant à les sauver avec des traitements extrêmement lourds. Certes, nous n'avons pas beaucoup de malades par rapport à la quantité actuelle de malades du covid mais ceux qui, par exemple, ont besoin d'une assistance circulatoire ont une durée moyenne de séjour en réanimation de deux mois et une durée de séjour à l'hôpital de plus de six mois. Si vous raisonnez en termes de structure de soins, nous arrivons certes à les sauver mais l'effort structurel nécessaire – sans parler de finances – est vraiment considérable. Même si très peu de patients sont concernés, la charge pour le pays et le système de santé est énorme.

Ces traitements nécessitent un certain nombre de machines, un très bon équipement, des produits thérapeutiques de traitement symptomatique et d'anesthésie. Je pense que nous avons atteint un bon équilibre.

Il peut encore manquer les soins dits intermédiaires, c'est-à-dire des lits qui permettent de faire non pas de la réanimation très lourde avec de l'intubation mais une réanimation intermédiaire avec de l'oxygène à haut débit, une surveillance plus importante et des passages plus fréquents des médecins.

Il faudrait réfléchir pour savoir quel doit être l'équipement de l'hôpital à l'heure actuelle, en temps de pandémie, en termes de soins intermédiaires et quelle doit être la préparation pour les futures pandémies, que je n'espère pas. C'est très clairement un souci important pour l'avenir, pour nous professionnels, et les décisions politiques prises ont des conséquences.

Enfin, les malades qui viennent chez nous ont des séquelles absolument considérables. Nous les revoyons en consultation par la suite. Plus de 40 % des malades ont des anxio-dépressions sévères après six mois, systématiquement, avec des symptômes probablement plus importants que ceux que nous voyons dans le sepsis habituel. Nous essayons de faire la part entre le choc infectieux et le covid, pour lequel nous avons l'impression que c'est plus fort. Cet effort de prise en charge chronique sera très important à l'avenir.

Le dernier point concerne la prévention, en particulier la prévention de la contamination des soignants. Que faire des soignants pour les maintenir à l'hôpital ? On dit que le soignant peut venir soigner les malades quand il est positif mais que faire des malades qui ont eu trois doses de vaccin, sont transplantés d'organes, très immunodéprimés ? Allons-nous les mettre en contact avec les soignants positifs ? Ce sera un vrai problème. C'est très compliqué et le rapport coût-bénéfice est, comme souvent, de notre responsabilité très « pratico-pratique » et individuelle. Il est extrêmement compliqué à gérer et nous risquons malheureusement de nous retrouver avec le couteau sous la gorge, en n'ayant plus suffisamment de personnels non positifs pour assurer un soin non dangereux des patients actuels.

Dr Marie-Paule Kieny, présidente du conseil scientifique sur les vaccins covid-19. Je n'ai pas été sollicitée à titre personnel pour cette table ronde mais parce que vous avez fait une demande à l'OMS et l'OMS m'a demandé de représenter l'essai *Solidarity* à cette audition.

L'OMS a mis en place un comité directeur pour le suivi de l'essai *Solidarity*. Je fais partie de ce comité avec une douzaine d'autres experts internationaux. J'y suis présente en tant que personne individuelle ; je ne représente personne mais j'ai une connaissance assez détaillée de cet essai.

L'essai *Solidarity* fait partie de l'ensemble des efforts de recherche menés par l'OMS pour tester de nouvelles approches thérapeutiques chez les patients hospitalisés depuis mars 2020. *Solidarity* ne concerne que les patients hospitalisés.

Début janvier 2020, lorsque l'épidémie de covid-19 a été déclarée, l'OMS a activé son plan directeur pour la recherche et le développement – qui réunit des chercheurs du monde entier – afin d'identifier les lacunes en matière de connaissances et les besoins de

recherche pour trouver des solutions à la menace que représentait le covid-19 pour l'humanité. Cela a donc commencé assez vite, au mois de janvier, alors que l'on connaissait juste l'ampleur du problème qu'avaient eu les Chinois.

En février 2020, un forum de recherche de l'OMS sur le covid-19 a été convoqué et a recommandé l'évaluation des traitements potentiels dans le cadre de grands essais randomisés. Un groupe d'experts de l'OMS a identifié quatre médicaments antiviraux qu'il proposait de repositionner parce qu'un certain nombre d'arguments faisaient penser qu'ils pouvaient avoir un certain effet sur la mortalité. Ces quatre molécules sont le remdesivir, le lopinavir, l'hydroxychloroquine et l'interféron bêta-1a.

En mars 2020, plus d'un millier d'essais cliniques visant à évaluer les médicaments, en particulier ceux-là, pour traiter les patients atteints de covid-19 ont été lancés. Le gros problème est que la grande majorité de ces essais étaient non seulement redondants mais aussi de petite taille, ne permettant d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Ils ne concernaient en effet que quelques centaines de patients chacun.

Même si ces traitements semblaient avoir du potentiel, nous ne savions pas s'ils seraient efficaces pour traiter les patients covid et les aider à se rétablir mieux que le standard de soins de chaque hôpital.

En mars 2020 toujours, un groupe international d'experts en essais cliniques a conçu un protocole de base pour l'évaluation des médicaments à l'étude pour traiter la covid-19 dans le but d'obtenir des preuves solides pour répondre à des questions d'importance pour la santé publique.

D'où provient la force de l'essai *Solidarity* ? Une douzaine de points montrent l'intérêt de cet essai thérapeutique dont, notamment, la simplicité des procédures. Dans chaque pays, un coordonnateur national invite les hôpitaux sélectionnés, les aide à obtenir les approbations éthiques et réglementaires ainsi que les médicaments de l'étude qui sont tous fournis par l'OMS. Ensuite, le recrutement des patients peut commencer.

Deuxièmement, l'admissibilité et le consentement sont simples également. Il s'agissait d'adultes, donc de personnes de plus de 18 ans, hospitalisés avec un covid confirmé en laboratoire, pour lesquels aucun transfert n'était prévu dans les soixante-douze heures. Une fois les informations expliquées aux patients, les médecins pouvaient procéder directement à l'obtention du consentement pour chaque volontaire.

Troisièmement, les données de base étaient recueillies immédiatement par voie électronique, avant la randomisation du patient.

Quatrièmement, l'entrée du patient se faisait au moment de la randomisation : une fois la collecte électronique des données terminée, le patient entraînait automatiquement dans l'essai et une allocation aléatoire de son traitement d'essai était générée. Les patients étaient donc répartis de manière aléatoire entre le traitement standard seul et le traitement standard local complété par un des médicaments à l'étude.

Cinquièmement, sur le plan de la sécurité, toute réaction indésirable grave, inattendue suspectée mettant en jeu le pronostic vital était signalée dans les vingt-quatre heures.

Le suivi était également extrêmement simple puisque, lorsque les patients décédaient ou sortaient de l'hôpital, le suivi s'arrêtait et le résultat était rapporté, que le traitement de

l'essai ait été administré ou non. Les critères de suivi étaient donc extrêmement simples, de façon que cet essai puisse être mis en place dans tous les pays du monde, même dans les pays ayant des systèmes de santé fragiles.

Les analyses primaire et secondaire sont simples. L'analyse primaire est la mortalité à l'hôpital. L'analyse secondaire est essentiellement la mortalité hospitalière, subdivisée en fonction de l'assistance respiratoire initiale nécessitée par le patient au moment de son inclusion.

La taille de l'essai est un avantage puisque, plus les chiffres sont grands, plus les résultats sont précis. De plus, si un nombre important de personnes sont hospitalisées dans les centres participants, il est possible de saisir plusieurs milliers de patients hospitalisés qui ne reçoivent pas d'oxygène, ou de l'oxygène à faible débit, ou à fort débit ou une ventilation. Ceci permet de conclure à l'intérêt de ces médicaments sur des sous-groupes de patients.

La conception est adaptative. Un comité mondial de surveillance des données et de la sécurité examine les données accumulées en matière de sécurité et de résultats. L'OMS peut alors décider l'ajout d'autres bras de traitement pendant l'essai, sans que ce soit un nouvel essai : c'est le même essai avec un nouveau bras. L'OMS peut aussi décider d'interrompre certains bras de traitement, notamment s'il apparaît qu'un des traitements a des effets non bénéfiques ou n'a pas d'effet sur la mortalité.

Il est possible de réaliser des études complémentaires. Certains pays ou certains groupes d'hôpitaux ont pu collaborer à *Solidarity* en ajoutant des observations supplémentaires comme la virologie, les gaz, la chimie du sang, l'imagerie pulmonaire ou la documentation d'autres aspects de l'état de la maladie chez les patients.

Pour la sécurité des données, les informations des patients sont cryptées et conservées en toute sécurité.

Enfin, cette collaboration internationale est coordonnée par l'OMS et les premiers résultats diffusés par l'OMS sont publiés au nom de tous les collaborateurs.

Cet essai a débuté le 22 mars 2020. C'est un vaste essai randomisé ouvert, international, des quatre médicaments que j'ai cités chez des patients hospitalisés. Les premiers résultats ont été publiés l'année dernière dans *New England Journal of Medicine*.

L'essai étant adaptatif, certains médicaments peu prometteurs ont été abandonnés. C'est le cas pour les quatre médicaments testés en premier. L'hydroxychloroquine a été abandonnée le 20 juin 2020, le lopinavir-ritonavir le 4 juillet 2020 et le remdesivir le 27 janvier 2021 sur la base de trois critères qui sont la mortalité globale, le délai pour débiter la ventilation pour les patients qui n'étaient pas ventilés et la durée de l'hospitalisation.

Cet essai continue. Le 6 août 2021, un premier patient a été randomisé dans l'essai *Solidarity* pour cette nouvelle période qui évalue maintenant trois nouveaux bras de traitement, l'artésunate, l'inflximab et l'imatinib, en plus du standard local de soins.

Quels sont des pays qui participent à l'essai *Solidarity* ? L'étude est menée par des pays et hôpitaux du monde entier en collaboration avec l'OMS, qui joue le rôle de co-sponsor de la recherche avec cinquante-deux pays également co-sponsors, issus des six régions de l'OMS. Ils collaborent avec des cliniciens, des chercheurs et des hôpitaux du monde entier.

La France, à travers l'essai *Discovery*, a été l'un des tout premiers participants à l'essai *Solidarity*, dès le mois de mars. Pendant longtemps, la plupart des patients dans *Solidarity* provenaient de l'essai *Discovery*, dit « essai fille » puisque le protocole était celui de l'OMS mais *Discovery* et la France ont évalué de nombreux paramètres supplémentaires, en plus des paramètres très simples suivis par *Solidarity*. La France, la Belgique et le Luxembourg ont participé ; *Discovery* et la France ont été un apport majeur à cet essai *Solidarity* puisqu'ils ont permis d'obtenir des résultats sur des paramètres de patients non suivis par l'essai principal.

Mme Charlotte Parmentier-Lecocq (LaREM). Nombre de mes collègues vous écoutent mais ne peuvent participer activement puisque nous sommes en train de discuter du passe vaccinal. Nous sommes donc dans ce contexte de recherche de toutes les solutions pour lutter contre la pandémie et le vaccin est notre arme forte, privilégiée et efficace mais elle ne peut évidemment pas être la seule.

Comme l'a dit le professeur Salomon, des personnes – pas beaucoup – ne peuvent parfois pas se faire vacciner pour des raisons d'intolérance au vaccin et, aussi, des personnes sont vulnérables malgré le vaccin et peuvent faire des formes graves. Pour les parlementaires, il est donc important d'avoir avec vous cet échange sur les traitements.

Je vous remercie de nous avoir dressé un panorama très vaste, très clair et très précis de toutes les solutions en cours de développement. Il nous donne beaucoup d'espoirs.

Je souhaite soulever le point particulier de la recherche et du développement. Vous avez évoqué le fait que la France a mis en place des accélérations de procédure pour pouvoir autoriser des traitements et les rendre accessibles sur le marché mais ma question porte plutôt sur les phases en amont de recherche et de développement.

Je suis membre du conseil d'administration de l'Institut Pasteur de Lille qui a évoqué d'importantes difficultés en termes de démarches administratives pour mener son expérimentation sur son propre traitement. Il indique que nous avons des lourdeurs administratives, plus fortes en France qu'ailleurs. C'est possible mais j'aimerais que nous échangions avec vous, d'abord sur ce que sont vraiment ces procédures.

Pourquoi aurions-nous des différences avec d'autres pays européens ou les États-Unis par exemple ? Comment trouver le bon équilibre entre sécurité sanitaire dans ces recherches et la nécessité de pousser l'innovation et le développement comme nous tenons à le faire ?

Cela fait partie des orientations du plan France Relance et de France 2030 que de chercher à développer et à innover dans la recherche médicale, particulièrement sur les traitements contre le covid dans l'immédiat. Il faut aussi garder notre souveraineté nationale sur cette question. Nous avons vraiment besoin de savoir comment améliorer la situation et peut-être pourrez-vous nous donner un éclairage spécifiquement sur la question de l'Institut Pasteur de Lille, si vous en connaissez les tenants et aboutissants.

M. Bernard Perrut (LR). Certains traitements prometteurs contre le covid-19 sont aujourd'hui déjà disponibles ou en cours d'évaluation par les autorités sanitaires.

Je m'interroge pour ma part sur les failles de notre souveraineté, mises en exergue pendant cette crise covid. Notre pays n'a en effet pas été capable de proposer un vaccin dans les mêmes délais que ses concurrents.

Que pouvez-vous nous dire sur la place de la France dans le développement des différents traitements contre le virus ? Comment ces différents traitements sont-ils présentés en termes d'avantages comparatifs, d'articulation entre eux, d'utilisations respectives et de chances de déploiement ?

Je voudrais aussi évoquer plus spécialement le molnupiravir. L'EMA a autorisé son utilisation en cas de pic épidémique et la France a d'ailleurs fait savoir qu'elle en avait commandé 50 000 gélules pour une mise à disposition prévue à la mi-décembre. Ceci n'a pas été possible et le projet se conjugue désormais au passé. Il se retrouve à l'arrêt car les experts scientifiques de la HAS n'ont semble-t-il pas suivi. Pourriez-vous revenir sur les événements et les raisons de la réticence de la HAS alors qu'Israël vient au contraire d'approuver le médicament et que le Royaume-Uni l'utilise depuis plusieurs semaines ? Pouvez-vous nous décrire la chaîne d'autorisation, les liens entre nos autorités nationales et les autorités européennes ? C'est souvent très complexe pour nous, députés, de comprendre tous ces éléments.

Comment pourrions-nous estimer la mise à disposition de ce traitement en France ? Quels publics pourraient en être bénéficiaires ? Quelles recommandations pourriez-vous formuler dans le cadre de son éventuel déploiement ? Sur le plan financier, quelles conséquences cette décision de dénonciation du contrat d'ores et déjà passé avec le laboratoire Merck a-t-elle pour nos comptes publics ?

M. Paul Christophe (Agir ens). Je vous remercie, madame la présidente, pour l'organisation de cette table ronde sur les traitements contre le covid, au sujet desquels nous sommes régulièrement interpellés. Je vous remercie aussi, mesdames et messieurs, pour vos éclairages dans ces propos liminaires. En effet, si la vaccination reste l'outil essentiel pour se protéger contre la maladie et éviter les hospitalisations, cette cinquième vague nous rappelle que le vaccin n'est pas un bouclier invincible contre le virus et que des personnes continueront à tomber malades et à avoir besoin de traitements sûrs et efficaces pour améliorer leurs chances de guérison.

Alors que notre pays exerce la présidence du Conseil de l'Union européenne pour les six prochains mois, ma première question s'adresse davantage à Mme Le Guludec et porte sur les liens entre les autorités sanitaires françaises et leurs interlocuteurs européens.

Si la santé ne fait pas partie des compétences exclusives de l'Union, celle-ci a tout de même joué un rôle décisif pendant la crise pour appuyer, coordonner et compléter les différentes politiques sanitaires nationales. Je pense bien sûr aux vaccins qui ont été commandés par la Commission européenne avant d'être distribués aux États membres.

Qu'en est-il des traitements ? Ces dernières semaines, l'EMA a approuvé l'utilisation de cinq médicaments anti-covid. Vous avez évoqué le cas de plusieurs d'entre eux et je vous remercie de cet éclairage mais qu'en est-il d'autres médicaments, notamment l'anakinra, qui a reçu une AMM européenne à la fin du mois de décembre ? Pouvez-vous indiquer, madame la présidente, à quelle échéance la France envisage de mettre à disposition cette molécule qui permettrait, selon l'EMA, d'empêcher le développement d'une insuffisance respiratoire sévère chez les patients atteints du covid-19 ?

Plus largement, pouvez-vous nous préciser les caractéristiques de votre travail avec l'Union européenne ? Ces relations constituent-elles un frein dans votre prise de décision ou permettent-elles au contraire, selon vous, de gagner en efficacité ?

Mme Jeanine Dubié (LT). Je remercie l'ensemble des intervenants, même si je n'ai pas tout compris car je ne suis pas médecin et c'était parfois très complexe. Mais vous avez essayé de faire preuve de pédagogie et je vous en remercie.

Un article des *Échos* paru fin décembre faisait état d'une société basée à la fois en Chine et aux États-Unis qui mettrait sur le marché un médicament au premier trimestre 2022. Une demande d'autorisation a été déposée pour ce médicament auprès de l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), qui devrait donner une réponse dans le courant du mois de janvier. Il semblerait que ce médicament soit efficace sur la totalité des variants. Pourriez-vous nous en dire un peu plus et préciser, si à l'échelon européen, des demandes d'autorisation ont été déposées ?

Ma deuxième question porte sur les variants. On parle d'omicron, de delta et j'ai lu que d'autres variants circulent également, comme le variant lambda, qui serait d'origine péruvienne, ou mu, qui serait colombien. Ces variants circulent-ils en Europe ou sont-ils cantonnés dans les pays où ils ont été séquencés ?

Enfin, je m'étonne beaucoup du développement de la maladie en Afrique. Nous n'entendons parler de rien, nous ne savons pas si elle se développe, si elle cause des décès... Leur système de santé n'est tout de même pas aussi développé que dans nos pays. Nous constatons une tension sur les services de santé dans les pays développés ; qu'en est-il exactement sur le continent africain ?

Pr Dominique Le Guludec. Je laisserai Yazdan Yazdanpanah répondre à la première question de Mme Parmentier-Lecocq sur l'équilibre entre la sécurité et la recherche. C'est un point qui préoccupe certes la HAS mais nous nous intéressons plutôt à l'accessibilité du médicament après la recherche, c'est-à-dire à la prise en charge par la collectivité.

Vous savez que c'est une préoccupation évidente pour les accès précoces et l'ancien système d'ATU a été modifié précisément pour que, de façon très rapide, les patients français puissent avoir accès à des innovations pour des maladies graves. La réforme est destinée à faire en sorte que l'ANSM qui s'occupe de la sécurité du produit et nous qui nous occupons de sa place dans la stratégie travaillions très vite ensemble, plus vite qu'auparavant pour améliorer cet accès. La plateforme est commune aux deux institutions, avec des réponses communes et le *process* est totalement intégré, ce qui a grandement facilité et accéléré les choses pour les industriels et raccourcit les délais d'accessibilité des médicaments.

Je laisse M. Salomon répondre aux questions de M. Perrut sur la souveraineté, qui ne sont pas du ressort de la HAS. Je rappelle simplement les raisons pour lesquelles nous n'avons pas donné un accès précoce au molnupiravir, qui constituait effectivement un véritable espoir. Nous en attendions tous beaucoup après les premières annonces de la première partie de l'étude, qui était positive. Malheureusement, l'examen du dossier final déposé à la HAS a montré des incohérences qu'il a été compliqué de comprendre puisque la première partie de l'étude était positive et la seconde partie négative.

Il est rare que, sur plusieurs centaines de patients, la conclusion d'essais cliniques passe ainsi de blanc à noir ou de noir à blanc. Cela arrive sur de petits effectifs ou lorsque

l'efficacité est faible mais, dans ce cas, nous passons de 50 % d'efficacité à un résultat négatif. Nous avons essayé d'en comprendre les raisons et nous n'avons pas trouvé, sauf à penser que les patients inclus étaient différents.

En effet, la première partie correspondait davantage à des patients d'Amérique du Sud et d'Asie qui n'avaient pas les mêmes variants tandis que les derniers patients avaient plutôt été inclus en Europe. Sans certitude, c'est ce qu'il nous a semblé et il est donc possible que le variant soit en cause dans la non-efficacité.

La seconde raison pour laquelle nous n'avons pas donné l'accès précoce est que, à l'époque, nous étions en pleine pandémie delta et nous disposions d'un médicament nettement plus efficace, le ronapreve qui avait 80 % d'efficacité dans la même indication. Cela aurait été une perte de chance pour les patients d'avoir le molnupiravir à la place du ronapreve.

Toutefois, évidemment, nous sommes totalement ouverts à une révision de cet avis si de nouvelles données arrivent et si le laboratoire dépose de nouvelles données, en particulier vis-à-vis d'omicron.

Vous savez que, depuis le début de la pandémie, nous revoyons en permanence nos avis. Il faut être extrêmement modeste. Ce qui est vrai aujourd'hui n'est pas vrai demain parce que les circonstances changent et les données changent. Nous revoyons en permanence nos avis en fonction des données que nous avons et nous avons appris à travailler ainsi, même si ce n'était pas dans nos habitudes. La pandémie a clairement changé la situation.

Pour répondre à la question de M. Christophe, les liens entre les autorités européennes ont beaucoup évolué même s'il n'existe pas d'Europe de la santé. La mise sur le marché des médicaments est déjà un processus européen, *via* l'EMA. Les produits examinés pour leur mise sur le marché le sont au niveau européen.

Au niveau de l'évaluation, il existait jusqu'à récemment des évaluations communes dans le cadre d'un protocole d'évaluation technique européenne (ETA) qui avait mis en réseau sur la base du volontariat les différentes agences d'évaluation nationales des différents pays. Ce mois-ci entre en vigueur un nouveau règlement européen qui, pour tous les produits innovants dans un premier temps puis pour tous les produits, permettra une évaluation des produits santé à l'échelon européen. Ce que nous faisons à l'échelon français sera donc réalisé à l'échelon européen.

Ce ne sera pas simple puisque nous avons en France des délais légaux extrêmement contraints pour évaluer les médicaments alors que, à l'échelon européen, des délais sont un peu plus longs. Nous verrons comment passer d'un système à l'autre.

La HAS avait de toute façon déjà volontairement, dans le cadre de l'ETA, beaucoup travaillé sur ces évaluations communes et sur la mise au point de méthodes communes. Nous continuons dans le cadre de la poursuite de cette collaboration à avoir une place assez importante dans tous ces projets. Je suis moi-même vice-présidente d'un groupement des chefs d'agences européennes, justement pour poser les principes de ces évaluations communes.

L'anakinra ou kineret est un médicament anti-inflammatoire déjà utilisé dans d'autres pathologies. Il a donc une AMM qui a été étendue récemment pour le covid. Nous l'examinerons dans le cadre du droit commun, comme un médicament normal, puisqu'il est aujourd'hui déjà accessible dans nos hôpitaux. L'accès n'est donc pas un problème : il s'agira

simplement pour le laboratoire de rediscuter son prix avec les instances réglementaires en fonction des critères d'évaluation.

Je ne suis pas la plus qualifiée pour répondre sur les autres variants. Nous voyons bien d'autres variants en Asie ou en Amérique du Sud mais ils ne sont pas devenus prépondérants en Europe à ce jour. Nous espérons évidemment qu'omicron sera le dernier mais personne ne peut malheureusement en être sûr.

Pr Jérôme Salomon. Un collègue a abordé le point très important de la prévention. Nous avons parlé des traitements prophylactiques ou curatifs mais vous avez aussi abordé au début, madame la présidente, le sujet fondamental de la qualité de l'air. Il faut vraiment que nous travaillions sur ce point en France. Il a été un peu négligé.

L'impact sanitaire d'une mauvaise qualité de l'air, intérieur en particulier, est connu. Tous les sujets de capteurs, les modalités de filtration ou de traitement de l'air, en particulier dans des locaux spécifiques accueillant des patients fragiles, sont des sujets de recherche importants pour l'avenir. La question se pose en particulier à l'hôpital, au bloc opératoire et dans les unités de patients profondément immunodéprimés.

Mme la députée Parmentier-Lecocq a parlé de l'accès précoce à la recherche. Le sujet est d'abord porté par le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation mais nous avons beaucoup travaillé avec eux à une accélération de l'ensemble des procédures en ce qui concerne la recherche impliquant les personnes humaines pour aller le plus vite possible vers des évaluations scientifiques et les autorisations de débiter les essais.

Nous faisons évidemment des essais cellulaires, *in vitro* ou chez l'animal, mais, dans le cas de l'essai humain, des étapes préalables sont nécessaires et il est important d'aller vite. Nous avons beaucoup progressé sur le guichet unique et l'accélération de l'évaluation des molécules, dans une logique française mais aussi dans une logique européenne. En effet, l'Europe s'organise actuellement pour soutenir la recherche et le développement.

M. Bernard Perrut a abordé les sujets clés de technologie et de souveraineté. Il existe des enjeux de souveraineté nationale et sans doute de souveraineté européenne. La mise en place de l'autorité européenne de préparation et de réaction aux urgences sanitaires est suivie de très près par les autorités sanitaires qui sont en charge de la présidence française de l'Union européenne. Ce nouveau service de la Commission européenne aidera à la recherche et au développement par l'anticipation de la préparation et de la réponse aux urgences sanitaires et peut évidemment être très utile pour nous.

Je rassure M. Perrut sur le contrat molnupiravir : comme je l'avais dit dans mon propos introductif, ce contrat a été résilié puisqu'il était conditionné à l'octroi de l'autorisation d'accès précoce. Comme cette autorisation n'a pas été délivrée par la HAS, le contrat a été résilié de droit sans qu'aucun engagement financier soit porté par la France. C'est important : nous n'avons pas perdu d'argent sur une molécule qui n'a finalement pas été reconnue comme utilisable en urgence par la HAS.

M. Paul Christophe a parlé du succès européen des commandes vaccinales et je l'en remercie car c'est effectivement un vrai succès de l'Union européenne. Je pense que, dans les prochaines années, nous nous appuyerons davantage sur l'Europe comme levier dans les négociations, dans les achats, dans les commandes et le soutien aux entreprises, notamment européennes.

Mme Jeanine Dubié a posé des questions sur le dépôt des dossiers, indispensable pour une nouvelle molécule, côté américain auprès de la FDA et côté européen auprès de l'EMA. Il faudra vérifier que cette entreprise, si elle a un médicament prometteur, a bien déposé son dossier à l'EMA. N'hésitez pas m'envoyer le nom de ce médicament si vous l'avez. Une fois que le dossier est déposé et que l'autorisation européenne est accordée, l'ANSM et la HAS interviennent très rapidement pour la mise sur le marché en France.

Vous avez aussi posé des questions sur l'écosystème viral et l'Afrique. Vous avez noté que ce virus change tout le temps ; nous savons qu'il évolue naturellement de façon très rapide chez l'humain et peut-être aussi chez l'animal. Nous le surveillons de très près par le criblage des tests PCR qui recherche des mutations et par le séquençage sur lequel nous avons fait des efforts énormes en France puisque nous séquençons entre 13 000 et 15 000 virus par semaine.

Cela permet de connaître exactement son génome, de savoir comment il évolue. Toutes ces données sont rendues publiques, avec un bilan hebdomadaire mis en ligne sur le site de Santé publique France. Vous y trouvez la photographie de tout ce qui circule en France, sachant qu'omicron est en train de s'imposer. Il était à 50 %, il est passé à 70 % et sera peut-être ce soir à 82 ou 83 %. Nous avons aussi du variant delta et nous pouvons avoir des importations de quelques autres variants.

Comme l'a dit Mme Le Guludec, nous ne savons pas comment évoluera ce virus d'autant plus que nous sommes dans une circonstance qui inquiète l'OMS avec à la fois énormément de virus circulants et énormément de personnes infectées, tout en ayant une très forte pression de sélection vaccinale. C'est aussi une condition de survie du virus que d'essayer de contourner cette opposition très forte par la vaccination.

L'Afrique est un continent auquel l'OMS est très attentive puisque la population y est différente génétiquement et différente en termes d'immunité, les virus qui y circulent n'étant pas les mêmes. C'est une population plus jeune, qui n'a pas les mêmes pathologies, pas les mêmes traitements, qui est peut-être davantage confrontée à d'autres virus. L'Afrique n'a pas non plus la même météorologie et nous avons découvert l'importance des conditions de température, d'hygrométrie et de densité urbaine sur la circulation des virus. Tout cela joue beaucoup.

La population en Afrique australe est assez fortement touchée par le VIH et, là encore, sans doute avec une certaine tolérance de certains patients vis-à-vis de la persistance du virus. Nous avons malheureusement moins de données, moins de tests, moins de statistiques mais nous avons tout de même la confirmation que de nombreux pays africains ont été touchés par l'épidémie, notamment l'Afrique du Sud.

Nous sommes à l'écoute parce que la planète est un tout petit village. Face au risque viral, il faut évidemment avoir une réflexion mondiale puisque nous sommes exposés à tous les risques, tous ensemble. Une réaction égoïste est une réaction stupide : nous dépendons tous les uns des autres. Les enjeux de santé internationale et de solidarité mondiale pour aider l'ensemble des pays concernés sont vraiment des enjeux clés, portés notamment par l'OMS, mais la France a aussi ce discours avec des dons de vaccins et une attention particulière aux pays qui souhaitent notre coopération.

Pr Yazdan Yazdanpanah. Mme Parmentier-Lecocq a posé une question sur le traitement de l'Institut Pasteur de Lille, le clofoctol, qui est un ancien antibiotique. J'ai vécu de nombreuses années à Lille et j'ai fait mon service national à l'Institut Pasteur de Lille. Je peux apporter quelques explications sur ce dossier que je connais bien.

Durant la première année de pandémie, de nombreuses idées sont apparues mais la coordination faisait défaut. Nous avons essayé avec les deux ministères, notamment au moment où l'agence a été mise en place, de coordonner les recherches en mettant en place, d'abord au sein de l'agence, deux groupes de travail constitués de chercheurs indépendants multidisciplinaires.

L'un de ces groupes de travail évaluait sur le plan préclinique tous les médicaments proposés pour être évalués chez l'homme et l'autre groupe priorisait les médicaments. À chaque fois qu'un essai était proposé, nous demandions à cet essai de passer devant ces deux groupes.

Lorsque les collègues de l'Institut Pasteur de Lille ont dit, à juste titre, après un travail de recherche *in vitro* au laboratoire, que le clofoctol était un traitement prometteur et qu'ils voulaient l'évaluer, il leur a d'abord été répondu qu'il était impossible de tout faire car beaucoup de gens ont de bonnes idées et il faut donc prioriser. Nous leur avons demandé de passer par ces deux groupes qui ont jugé que c'était un traitement prometteur mais qu'il ne fallait pas passer tout de suite à une phase III d'essai clinique, donc ne pas évaluer tout de suite auprès de 1 500 patients mais d'abord regarder sur un nombre de personnes plus faible si cela fonctionnait.

C'est un traitement qui doit être évalué en ambulatoire. Or, en France, autant nous sommes bien organisés au niveau de l'hôpital, autant nous avons des problèmes au niveau ambulatoire et il était difficile d'inclure 1 500 patients par bras en ambulatoire. Nous leur avons donc proposé de réaliser une phase II chez un faible nombre de personnes pour voir s'il apparaissait un signal. Nous avons eu beaucoup de mal à les convaincre. Ils ne voulaient pas. Cela se passait au mois d'avril 2020 et ils ont finalement accepté, mais au mois de mai, au moment où il n'y avait plus de cas. Ils n'ont donc pas pu inclure de patients.

Je ne dis pas que nous faisons tout très bien mais dire que tout est la faute d'une mauvaise coordination n'est pas complètement vrai. Nous avons beaucoup de progrès à faire mais des erreurs ont aussi été faites au niveau de l'organisation dans ce cas.

Je ne dis pas que ce n'est pas un traitement prometteur mais je pense que, même en plein milieu d'une pandémie, il ne faut pas sauter des étapes. Il faut suivre les étapes de la recherche et il est très important de les suivre. Faire les choses dans l'ordre permet parfois d'aller plus vite que de sauter des étapes. J'ai discuté avec le directeur général, le professeur Nassif, que je connais très bien et nous suivons le dossier mais, d'une manière générale, je pense que cette crise nous a permis d'améliorer ce circuit. Il faut que nous progressions encore.

Le directeur général de la santé a déjà répondu à la question de M. Perrut sur l'articulation avec l'innovation. Nous avons en France de grands chercheurs, des experts de haut niveau international mais je pense que, au niveau des traitements également, ce qui nous a manqué est l'articulation entre la recherche et l'innovation.

Il faut travailler sur tout l'écosystème et j'en parle énormément avec Marie-Paule Kieny car nous voulons essayer d'améliorer la situation. L'ANRS | MIE travaille à l'amélioration de cette articulation et une agence innovation sera mise en place. Je pense qu'une prise de conscience a lieu et que nous avons toutes les capacités, tous les atouts pour améliorer ce fonctionnement dans les années à venir.

Sur le molnupiravir, ce n'est effectivement pas fréquent que les résultats intermédiaires et les résultats finaux d'un essai soient différents et, par ailleurs, inférieurs à un autre traitement disponible. Je pense que l'évaluation de ce traitement doit continuer. C'est ce que nous avons essayé de faire, notamment avec les collègues européens ; il ne faut peut-être pas condamner ce médicament dès maintenant. Comme vous l'avez dit, ce médicament est autorisé au Royaume-Uni mais, au Royaume-Uni, ils sont les premiers à vouloir évaluer encore ce traitement. Tout n'est pas terminé.

Sur l'anakinra que l'EMA a validé, l'avis de Jean-François Timsit sera intéressant. En France, c'est l'un des traitements que nous avons évalués en premier, dans l'essai CORIMUNO coordonné par l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). Il s'agissait d'un essai national, lancé dans le cadre du programme *Research and action targeting infectious diseases* (REACTing) de l'Inserm, pour évaluer rapidement les médicaments. L'essai a été publié dans un grand journal, le *Lancet*, et nous ne trouvions pas d'efficacité, peut-être parce que nous avons mal sélectionné les patients. Je pense que c'est un peu plus compliqué et que nous ne connaissons pas certains points dans l'histoire de la maladie. Ce serait intéressant de regarder à nouveau.

En tout cas, nos résultats sont différents pour l'anakinra, comme pour le tocilizumab cité par le professeur Timsit ou le baracitinib qui arrive maintenant. Là aussi, il faut être prudent.

Mme Dubié a posé une question sur les variants. Santé publique France et l'ANRS | MIE ont mis en place un réseau, nommé EMERGEN, pour la surveillance et la recherche afin de séquencer en France.

En France, 2 500 virus ont été séquencés en 2020 et plus de 300 000 depuis 2021. Nous devons encore progresser mais beaucoup a été fait. 13 000 à 15 000 séquençages sont réalisés par semaine, ce nombre étant variable en fonction de l'incidence. Actuellement, l'incidence est très élevée et il faut probablement séquencer plus.

Cela permet de voir comment la fréquence des variants évolue. Il n'est jamais possible de tout séquencer mais, une fois par semaine, 5 à 10 % des virus sont séquencés pour voir si de nouveaux émergent. Les virus lambda et mu que vous avez cités n'ont pas émergé en France, alors qu'ils circulent depuis un moment. En revanche, le variant omicron a explosé.

Ce système permet de le voir et de vérifier si de nouveaux variants émergent. Nous pouvons ainsi surveiller la circulation des variants puis la recherche étudie si les variants qui émergent sont ou non dangereux, s'ils ont un impact sur la sévérité, sur l'efficacité des médicaments, sur la réponse vaccinale, sur les outils de diagnostic...

Le problème actuel est omicron, qu'il faut continuer à surveiller parce que nous n'en avons pas encore détecté d'autre.

Marie-Paule Kiény a l'article des *Échos* cité par Mme Dubié et elle répondra peut-être. Personnellement, je ne connais pas ce traitement.

Sur l'Afrique, je dirai simplement que vous avez raison. Même si l'Afrique a heureusement moins souffert du fait de la pyramide des âges, je pense qu'il ne faut pas l'oublier dans les outils et les traitements que nous allons trouver et évaluer. Il faut que ces traitements soient disponibles en Afrique et que les pays africains puissent bénéficier de ces traitements. Nous travaillons à l'évaluation des traitements dans ces pays et Marie-Paule Kiény s'y implique beaucoup. C'est important parce que le fait que ce soit une pandémie nécessite une vision large de la situation.

Pr Jean-François Timsit. Ma première réflexion globale, qui concerne par exemple le molnupiravir et l'anakinra, est l'inconsistance qui existe parfois entre les décisions de certaines agences et les essais cliniques, alors que nous fondons tous nos décisions sur les mêmes essais cliniques.

Par exemple, le remdesivir est largement utilisé aux États-Unis et approuvé par la FDA alors qu'il est approuvé chez nous mais pas utilisé. Nous sommes quand même face à une réaction parfois compliquée à comprendre en ce qui concerne l'utilisation des médicaments.

S'agissant de l'anakinra, un essai contrôlé randomisé a été réalisé chez les patients les plus sévères, en particulier à Tours, et a été arrêté pour toxicité. Si l'on ajoute l'essai négatif réalisé à l'AP-HP, nous avons quand même des doutes sur ce médicament.

Nous avons fait beaucoup de choses au début, très vite, sur un variant historique qui n'était pas celui qui circule aujourd'hui et avec un standard de soins qui était différent de celui utilisé à l'heure actuelle. Tout ce que nous avons déjà prouvé est probablement à refaire, y compris l'étude sur le remdesivir, dont je ne suis pas totalement convaincu qu'il soit à abandonner.

Nous ignorons énormément et l'Assemblée pourrait peut-être réfléchir à la réutilisation et à l'obligation d'avoir accès à l'utilisation des données individuelles des patients saisis dans les essais, de façon à réinterpréter les données et à voir si certaines strates de patients pourraient bénéficier d'un nouvel essai contrôlé, plus précis que ce qui a été fait voici deux ans, où nous avons taillé un peu à la serpe, très rapidement, les contours de cette maladie. Nous n'avons pas tout compris et nous en sommes loin.

Agir ainsi pourrait être important pour comprendre pourquoi l'anakinra fonctionne chez certains et pas chez d'autres, pourquoi le molnupiravir a été négatif dans la seconde partie de l'étude et pas dans la première. Avoir accès à l'ensemble des données et faciliter l'accès à ces données par des textes législatifs correspondant à l'analyse secondaire des essais pourrait être un point très important.

Mon autre réflexion sur la recherche clinique est que l'organisation du *National Health Service* de nos collègues britanniques a été bien plus efficace pour randomiser de très nombreux malades, sur les mêmes essais, avec une coordination extrêmement facilitatrice des essais. Ces essais ont beaucoup de défauts mais ils ont eu le mérite d'exister très vite. Il faut peut-être réfléchir, comme dans le cadre de REACTing, à une harmonisation des essais en temps de pandémie afin de pouvoir tester très rapidement plusieurs molécules les unes après les autres comme l'ont fait les États-Unis, ou les tester en même temps comme l'ont fait les essais REMAP-CAP (*randomized embedded multifactorial adaptative platform for community-acquired pneumonia*) ou *Recovery*.

Il faudrait des textes législatifs plus simples à utiliser ; ces réflexions seraient à approfondir car je suis sûr que vous les avez déjà menées, de façon à aller plus vite et à perdre moins de temps par rapport à nos collègues. Nous avons beaucoup travaillé, de façon très efficace, et nous avons plein d'idées mais ils sont parvenus à des volumes de malades inclus défiant toute concurrence par rapport à ce que nous avons réussi à faire dans le même temps.

Pour conclure sur les variants, il faut bien garder en tête que les malades que je vois en réanimation atteints du variant omicron n'ont rien à voir avec les malades atteints de delta. Ce sont des malades beaucoup plus légers, chez lesquels ce sont plutôt les surinfections qui sont graves. Ils n'ont pas le même comportement clinique et je ne suis pas du tout sûr que nous parlions de la même maladie en termes d'efficacité des traitements utilisés dans l'avenir d'un variant à l'autre et d'une situation à l'autre. Il faudra probablement y réfléchir.

Dr Marie-Paule Kieny. Les résultats de ce médicament développé par une société implantée à la fois en Chine et aux États-Unis semblent intéressants. Il faut savoir que ce médicament concerne des patients hospitalisés et ce ne sont pas ceux chez lesquels on pense que les anticorps monoclonaux seront plus utiles. Toutefois, il faut faire attention à la conclusion du communiqué presse, puisque ce n'est pas un papier de recherche : on dit que le traitement « *résiste bien* » au nouveau variant même si l'un des anticorps a présenté une baisse substantielle d'activité. Cela vaut la peine de regarder ; nous verrons ce que dit la FDA de ce traitement et si ceux qui l'ont développé souhaitent le proposer à l'Union européenne.

En ce qui concerne le remdesivir, l'essai *Discovery* et le grand essai *Solidarity* ont obtenu des résultats qui montrent de façon non équivoque que ce produit n'était capable de réduire ni la mortalité, ni le temps d'hospitalisation, ni le besoin de ventilation parmi tous les patients inclus globalement. En revanche, une analyse plus récente effectuée par l'OMS – non encore publiée mais elle devrait l'être bientôt – montre que, en désagrégeant les patients entre ceux ventilés ou non au moment de leur inclusion dans l'essai, il existe une différence. Chez ceux qui avaient déjà besoin d'oxygène, le remdesivir ne fait pas d'effet mais en revanche, chez ceux qui n'avaient pas encore besoin de ventilation, le remdesivir a un effet et diminue la progression vers le décès ou vers le besoin de ventilation. Toutefois, ce sont des chiffres faibles puisque la progression vers le décès est de 11,9 % pour les patients sous remdesivir contre 13,5 % des patients du groupe contrôle. L'effet existe donc mais est assez modeste par rapport à ce que le producteur Gilead a annoncé *urbi et orbi* en vendant ce médicament à un prix très élevé. Ce n'est pas clairement pas le médicament que nous attendons pour traiter le covid-19.

L'Afrique est un continent qui présente beaucoup de différences par rapport à l'Europe, dont l'âge beaucoup plus jeune de la population. Le facteur le plus significatif dans la progression de la maladie étant l'âge, plus une population est jeune, moins la mortalité de la covid-19 se fait sentir. C'est une des raisons qui pourrait expliquer la plus faible mortalité en Afrique qu'en Europe.

Néanmoins, il est clair qu'il faut ouvrir, le plus rapidement possible, l'accès aux médicaments à l'Afrique et pas seulement à l'Afrique d'ailleurs mais à tous les pays à revenus modérés ou faibles. La fondation *Medicines Patent Pool* (MPP) à Genève est une fondation à but non lucratif dont le but est de négocier des accords de licence avec l'industrie pharmaceutique innovante donc les gros producteurs multinationaux pour sous-licencier à des génériqueurs. La MPP a signé à la fin de l'année 2021 un accord de licence avec Merck pour le molnupiravir et un accord de licence avec Pfizer pour son médicament anti-covid, qui semble plus intéressant puisque les chiffres sont actuellement encore, faute de démenti, à 85 % d'efficacité si les patients sont traités dans les cinq jours après le début des symptômes.

Je suis la présidente du conseil d'administration de MPP. Nous avons eu 130 demandes de licences pour le molnupiravir et 160 demandes pour le médicament de Pfizer. Des licences pouvant être données à des génériqueurs seront annoncées bientôt et nous espérons que, par le biais de la compétition avec les génériques, ces produits seront disponibles à un prix abordable pour les patients dans les pays pauvres, en particulier en Afrique.

Pr Yazdan Yazdanpanah. Je ne sais pas s'il s'agit de ce médicament mais un papier est sorti hier sur le traitement Biosciences Brii196/Brii198 dans le *Lancet* qui montre que, chez les patients hospitalisés, ce traitement ne fonctionnerait pas tant que cela. Chez les patients traités précocement, la situation est peut-être différente.

Nous savons que les antiviraux et les anticorps monoclonaux en général fonctionnent moins bien s'ils sont donnés tard. Plus ils sont donnés tôt, mieux c'est. Beaucoup de solutions fonctionnent dans les journaux mais cela ne marche pas toujours ensuite.

Mme la présidente Fadila Khattabi. Je vous remercie pour la qualité de vos interventions et la qualité des réponses apportées aux questions et aux remarques des députés.

Il reste beaucoup d'attentes en matière de lutte contre la covid mais, en tous les cas, vous avez souligné des avancées porteuses d'espoir et c'est l'essentiel.

La séance est levée à dix-sept heures cinquante.