

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Vendredi 31 octobre 2025
Par Monsieur Maxence GUILBERT**

**La gestion de la crise du coronavirus en France et sa
répercussion sur les essais cliniques**

Membres du jury :

Président : Monsieur Emmanuel Hermann, Maitre de Conférences en Immunologie
à la faculté de Pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Madame Laurence Lairy, Pharmacien au sein des Laboratoires
Servier

Membre extérieur : Monsieur Valentin Dalinval, Pharmacien titulaire à Blendecques

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHemain	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAUX	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



Remerciements

Tout d'abord, je tiens particulièrement à remercier ma Directrice de thèse, Laurence Lairy, pour son accompagnement, sa disponibilité, sa patience et son aide précieuse dans la réalisation de cette thèse. Je garde un excellent souvenir de mon alternance chez Servier et je suis ravi que tu aies accepté de me suivre dans la dernière étape de mes études avec cette thèse.

Je remercie également le Professeur Emmanuel Hermann de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Merci à Valentin d'avoir accepté de faire partie de ce jury et merci pour ton amitié qui dure depuis notre arrivée à la fac de pharma. Félicitations aussi pour ton parcours, tu as toujours été quelqu'un de sérieux et ambitieux, je suis impatient de voir le rendu de ce beau projet d'agrandissement de ta pharmacie.

Je tiens à remercier mes parents, et mes sœurs pour leur soutien sans faille (c'était même devenu de l'acharnement par Maman pour que je termine cette thèse !) Papa et Maman, merci pour l'éducation et l'amour que vous nous avez donné ainsi que les valeurs que vous nous avez transmises. Alex, félicitations pour ton parcours brillant et ton installation dans le sud où je suis certain que ton professionnalisme fait le bonheur des patients qui viennent te voir au cabinet. Marie, merci de m'avoir donné, avec la rédaction de ta thèse, ce surplus de motivation pour me pousser à terminer enfin la mienne. Merci pour tous les bons moments que l'on passe ensemble, malgré la distance. Je vous aime.

Merci également à tous mes amis de pharma de Lille, ceux rencontrés lors de mon master et mes amis d'enfance de plus longue date, rencontrés au collège et au lycée. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux à venir.

Table des matières

Remerciements	11
Liste des abréviations	14
Liste des figures	16
Introduction :	17
Partie 1 : Présentation du virus et évolution clinique	18
A. Classification des coronavirus	18
B. Historique des infections à coronavirus	18
C. Structure des coronavirus	20
D. Espèces impliquées dans la transmission du SARS-CoV-2	21
E. Hypothèse d'un accident en laboratoire	22
F. Transmission interhumaine du SARS-CoV-2	23
G. Signes cliniques et complications provoqués par le SARS-CoV-2.....	24
H. Prise en charge des complications pulmonaires à l'hôpital.....	28
I. Autres complications provoquées par le SARS-CoV-2.....	30
J. Persistance des symptômes suite à une infection par le SARS-CoV-2	31
K. Variabilité génétique du SARS-CoV-2	33
Partie 2 : Gestion de la crise sanitaire et lutte contre le SARS-CoV-2.....	36
A. Chronologie de l'arrivée du virus en France	36
B. Confinement national : objectifs et mise en place	37
C. Stratégie développée en vue du déconfinement.....	42
D. Reprises de l'épidémie et stratégie d'adaptation	43
a) Seconde vague	43
b) Troisième vague	43
c) Quatrième vague	44
d) Cinquième vague	44
E. Gestes barrière pour lutter contre le virus	44
F. Diagnostics biologiques du SARS-CoV-2.....	47
G. L'apparition des vaccins dans la lutte contre le virus	50

Partie 3 : L'impact de la pandémie sur les essais cliniques et leur décentralisation	53
A. Contexte d'urgence sanitaire	53
B. Maintien et adaptation des essais cliniques pendant la pandémie	54
C. Etat des lieux en France au niveau de la santé digitale	55
D. Positionnement de la France au niveau international	56
E. Essais cliniques traditionnels avant la pandémie	57
F. L'émergence des essais cliniques décentralisés	58
G. Les solutions digitales	60
H. Les soins à domicile : « direct to patient »	62
I. Les bénéfices des essais cliniques décentralisés	63
a) Pour les patients	63
b) Pour les promoteurs	64
c) Pour les investigateurs	64
J. Le cadre réglementaire : un défi majeur pour la décentralisation	65
K. Le rôle du pharmacien d'officine dans les essais cliniques décentralisés et la délivrance des médicaments : un challenge majeur	66
Conclusion	68
Annexes	69
Bibliographie	75

Liste des abréviations

ACE2 : Angiotensin converting enzyme 2
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFNOR : Association française de normalisation
AMMC : Autorisation de mise sur le marché conditionnelle
ANS : Agence du Numérique en Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC : Attaché de recherche clinique
ARN : Acide ribonucléique
ARS : Agence régionale de santé
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
Covid-19 : Coronavirus disease 2019
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRF : Case report form
CRO : Contract research organization
CSP : Code de la Santé Publique
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay
EMA : European Medicines Agency
ePRO : electronic patient reported outcome
FFP2 : filtering facepiece de type 2
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
IMC : Indice de masse corporelle
MERS : Middle East Respiratory Syndrome
NYHA : New York Heart Association
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORSAN Organisation de la réponse du système de santé en situations sanitaires exceptionnelles
PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PCR : Polymerase chain reaction

PUI : Pharmacie à usage intérieur

REB : Risque épidémiologique et biologique

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SRAS : Syndrome respiratoire aigüe sévère

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VOC : Variant of concern

VOI : Variant of interest

VUM : Variant under monitoring

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'entrée du virus dans la cellule hôte

Figure 2 : Similitudes génétiques en faveur d'une transmission animale

Figure 3 : Temps de survie du virus en fonction de la surface et de la température

Figure 4 : Effet de la dexaméthasone sur la mortalité à 28 jours associée à une assistance respiratoire

Figure 5 : Principaux variants du SARS-CoV-2 le 8 mai 2022

Figure 6 : Une stratégie de réponse définie en fonction de la cinétique épidémique

Figure 7 : Evolution du nombre de personnes hospitalisées suite au confinement de mars 2020

Figure 8 : Evolution des stocks de masques FFP2 et chirurgicaux entre 2009 et 2019

Figure 9 : Fonctionnement d'un vaccin à ARNm

Figure 10 : Impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur le recrutement de nouveaux patients dans les essais cliniques

Figure 11 : Processus d'évaluation et d'autorisation d'un vaccin SARS-CoV-2 à l'échelle européenne

Figure 12 : Les différentes composantes des essais cliniques décentralisés

Figure 13 : Comparaison des essais traditionnels versus essais cliniques décentralisés avec une digitalisation renforcée

Figure 14 : Graphique à barres empilées représentant le nombre de pharmaciens ayant signalé une contrainte pour chaque nouvelle mission en lien avec la décentralisation

Introduction :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une pandémie est définie comme la propagation mondiale d'une nouvelle maladie. Si au cours de l'Histoire, l'Homme a été confronté à de nombreuses pandémies ayant décimé des populations comme avec la Peste noire dans les années 1300 ou encore la Grippe espagnole à la fin de la seconde guerre mondiale, il a également appris à vivre avec depuis la survenue du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les années 1980.

De plus, ce n'est pas la première fois que le monde est confronté à un virus de type coronavirus : en effet, deux autres épidémies de coronavirus ont frappé le XXIème siècle : le Syndrome Respiratoire Aigüe Sévère (SRAS) en 2003 et le Syndrome Respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) en 2012.

L'émergence en Chine du coronavirus fin 2019 , plus connue sous le nom Covid-19 (Coronavirus disease 2019) et sa propagation mondiale ont contraint de nombreux pays à adopter des mesures sanitaires strictes afin de limiter la propagation du virus. C'est ainsi que la moitié de la population mondiale s'est retrouvée confinée dans le but de ralentir la progression du virus et la surcharge des services de soins, notamment de réanimation, consécutive à l'aggravation du pronostic vital de nombreux patients. Pendant la gestion de cette crise, un élan solidaire national s'est alors mis en place : mobilisation des professionnels de santé, engagement des entreprises et citoyens pour produire du matériel sanitaire et accélération des efforts scientifiques pour développer des traitements ainsi que des vaccins et immuniser durablement la population au travers d'essais cliniques accélérés par l'urgence de la situation sanitaire et parfois menés à distance à cause des contraintes de déplacement de population. Depuis cette période, ces nouveaux essais cliniques commencent peu à peu à se développer car ils présentent de nombreux avantages, tant pour les patients que pour les industriels.

Cette thèse se concentrera dans un premier temps sur l'origine du coronavirus jusqu'à son arrivée en France. Dans un deuxième temps, elle décrira la stratégie mise en place et ses différentes modalités afin de limiter la propagation du virus. Enfin, elle détaillera l'impact du coronavirus sur la conduite de ces nouveaux essais cliniques dits décentralisés, en évaluant les avantages, les limites et les perspectives qu'ils offrent pour l'avenir de la recherche biomédicale.

Partie 1 : Présentation du virus et évolution clinique

A. Classification des coronavirus

Les coronavirus forment une grande famille de virus appelée *Coronaviridae* et sont responsables d'infections respiratoires chez l'Homme mais également chez les animaux. On distingue 4 genres de coronavirus¹: les Alphacoronavirus et Bétacoronavirus qui infectent les mammifères tandis que les Gammacoronavirus et Deltacoronavirus infectent eux les oiseaux. Concernant les coronavirus humains, il en existe 7 types : HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 et HCoV-HKU-, Alphacoronavirus qui sont peu pathogènes sur le plan médical contrairement aux Bétacoronavirus que sont le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2.

B. Historique des infections à coronavirus

Afin de mettre en évidence les points communs et différences entre ces coronavirus pathogènes, il est nécessaire de retracer l'historique des précédentes infections à coronavirus. En effet, la survenue de cette pandémie de SARS-CoV-2 n'est pas la première épidémie de coronavirus à frapper le globe. Deux autres ont éclaté au cours du XXI^e siècle : le SARS-CoV et le MERS-CoV.

Le SARS-CoV est un virus apparu en Chine entre 2002 et 2003 à l'origine du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS)². Il est caractérisé par une fièvre supérieure à 38°C ainsi que des signes respiratoires tels qu'une toux ou une dyspnée. La durée d'incubation est de 10 jours maximum. La transmission d'homme à homme du virus s'est faite par des gouttelettes salivaires contaminées. Les chauves-souris ont été identifiées comme étant le réservoir du SARS-CoV mais la transmission de l'animal à l'Homme s'est faite par l'intermédiaire de la civette (aussi appelée chat musqué), un animal sauvage consommé en Chine. Cependant, la contagiosité de ce virus était relativement modérée, ce qui explique que la répartition des cas soit plutôt limitée aux pays proches de la Chine tels que Hong Kong ou Singapour bien que d'autres pays aient été touché comme le Canada ou encore les Etats Unis. Quelques cas sporadiques sont apparus en 2004 mais l'épidémie est contenue et prend fin cette année-là : au total le SARS-CoV a été responsable de 8000 cas et environ 800 morts. Si ces chiffres paraissent négligeables par rapport à

ceux provoqués par le SARS-CoV-2, ils s'expliquent par le fait que le SRAS touche plutôt les voies respiratoires basses avec une prolifération importante au niveau pulmonaire contrairement au SARS-CoV-2 qui touche aussi les voies aériennes supérieures. Ainsi le SARS-CoV provoquait de graves problèmes respiratoires avec l'apparition d'une pneumonie, responsable d'un taux de létalité bien plus important que le SARS-CoV-2. Mais il était du coup bien peu probable que les patients ne manifestent pas de signes cliniques alors même que le virus provoquait une dégradation de leur état pulmonaire. Tandis qu'on observe pour le SARS-CoV-2 de nombreux patients totalement asymptomatiques. D'autre part, la contagiosité du SARS-CoV-2 se produit également avant l'apparition des symptômes contrairement au SARS-CoV. Ainsi il est donc plus difficile d'éviter la diffusion du virus par les personnes asymptomatiques ou pendant leur période d'incubation, ce qui permet d'expliquer la survenue d'une pandémie mondiale et des chiffres bien plus importants pour le SARS-CoV-2 au final alors même que le virus est moins virulent.

En 2012, soit environ dix ans plus tard, est apparu le MERS-CoV³ (Middle East Respiratory Syndrome ou Syndrome Respiratoire du Moyen Orient) en Arabie Saoudite. Celui-ci s'est ensuite propagé à d'autres pays du Moyen Orient mais aussi en Corée du Sud en 2015 avec l'apparition d'un foyer dû au retour d'une personne venant du Moyen Orient. Le virus a été transmis à l'homme par des dromadaires (notamment via le lait de chameau) car des écouvillonnages réalisés y ont permis d'isoler le virus. Les chauves-souris étant également un réservoir naturel de MERS-CoV, il est probable qu'elles représentent donc l'hôte définitif et les dromadaires l'hôte intermédiaire. Au niveau de la clinique, il est lui aussi caractérisé par des symptômes peu spécifiques associant fièvre, dyspnée, toux. Depuis son émergence en 2012, environ 1500 cas ont été détecté et provoquant 900 morts. Bien qu'ayant frappé plusieurs continents dont l'Europe, le virus ne semble pas se propager facilement d'une personne à une autre. C'est pourquoi, bien que le virus soit toujours présent à l'heure actuelle, la diffusion de celui-ci est maîtrisée et essentiellement limitée aux pays du Golfe. Le MERS-CoV fait donc l'objet d'une surveillance par l'OMS, d'autant qu'avec la pandémie de SARS-CoV-2, les ressources matérielles nécessaires à la détection du MERS-CoV ont été réorientées vers le dépistage du SARS-CoV-2.

C. Structure des coronavirus

Lorsqu'on observe les coronavirus au microscope électronique, on remarque que les particules virales ont une disposition en couronne (du latin *corona*), ce qui donne le nom à cette famille de virus⁴.

Les coronavirus sont des virus enveloppés avec un génome à acide ribonucléique (ARN) d'environ 30 kilobases. Ils sont constitués de différentes protéines structurales : la protéine M (membrane), la protéine N (nucléocapside), la protéine E (enveloppe) et la protéine S (Spike). Cette dernière est la plus importante car elle joue un rôle lors de l'entrée du virus dans les cellules et représente donc une cible importante dans le mécanisme d'action d'un potentiel médicament. C'est également la cible des anticorps post infection mais aussi celle des vaccins mis en place. Afin de rentrer dans les cellules de l'organisme, la protéine S se lie au récepteur ACE2 (récepteur de l'angiotensine 2 impliqué dans la régulation de la tension artérielle). Celui-ci est présent en grande quantité notamment au niveau du poumon, du cœur, du rein, des cellules endothéliales ou encore de l'appareil digestif, ce qui explique les signes cliniques d'atteinte de ces organes par le SARS-CoV-2.

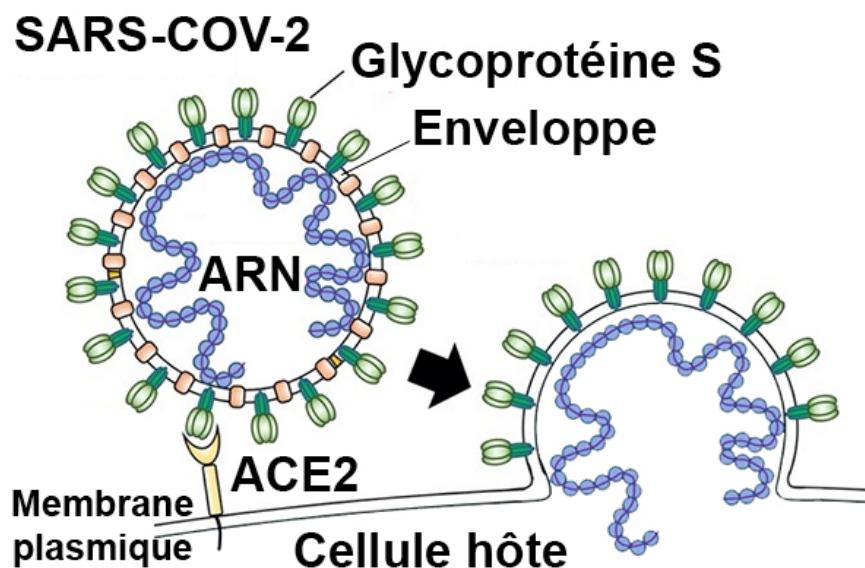


Figure 1 : Schéma d'entrée du virus dans la cellule hôte⁵

D. Espèces impliquées dans la transmission du SARS-CoV-2

Les coronavirus humains ont une origine zoonotique, c'est-à-dire que la transmission entre l'animal et l'Homme est possible. Ils sont fréquemment retrouvés chez des êtres vivants tels que les rongeurs et les chauves-souris qui sont colonisés par le coronavirus mais sans être malades, ils représentent donc un réservoir naturel. Puis, ils transmettent ces coronavirus à des hôtes intermédiaires qui servent eux de vecteur de transmission du coronavirus à l'Homme.

Suite à l'épidémie de SARS-CoV survenue en Chine en 2003, un programme de recherche de plus de 5 ans a été mené par des scientifiques chinois afin d'identifier l'origine du virus. Ce programme a permis de montrer que le SARS-CoV proviendrait d'une espèce particulière de chauve-souris présente seulement sur le continent asiatique : *Rhinolophus affinis* (appelée également chauve-souris fer à cheval, en raison de la forme de son museau). Différents prélèvements sanguins, salivaires, et fécaux ont été réalisés chez ces chauves-souris vivantes dans une grotte de la province du Yunnan (Chine) et ont permis d'identifier des souches de SARS-CoV appelées SARS-like-CoV RaTG13 car présentant des similitudes génétiques avec celles retrouvées chez l'Homme et responsable du SRAS.

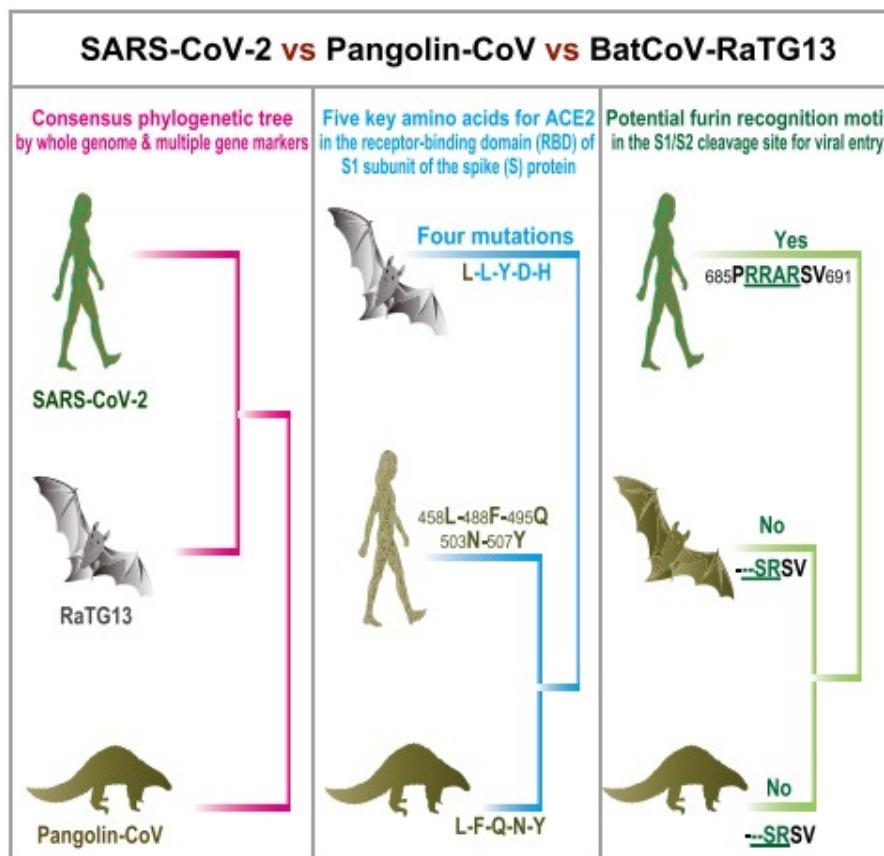


Figure 2 : Similitudes génétiques en faveur d'une transmission animale⁶

Lors de l'émergence du SARS-CoV-2, le génome de celui-ci a très vite été séquencé afin d'être comparé à d'autres génomes de coronavirus faisant l'objet de publications. Les résultats d'une étude chinoise menée en avril 2020 ont ainsi montré :

- 96% d'homologie entre le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV like RaTG13
- 91,02% d'homologie entre le SARS-CoV-2 et le CoV de pangolin
- 90,55% d'homologie entre le SARS-CoV like RaTG13 et le CoV de pangolin

Cette même étude a aussi étudié certaines régions du génome :

- la région DRB qui révèlent surtout des homologies entre le SARS-CoV et le CoV de pangolin
- le site de clivage S1/S2 qui révèlent surtout des homologies entre le SARS-CoV like RaTG13 et le CoV de pangolin

L'ensemble de ces résultats permet de mettre en évidence les espèces qui seraient impliquées dans la transmission du SARS-CoV-2 à l'Homme. Il semblerait que l'origine virale soit la chauve-souris qui est un réservoir naturel du SARS-CoV-2. Le pangolin serait lui un hôte intermédiaire : en effet, les CoV de pangolin ont été retrouvés dans des échantillons pulmonaires fibrosés de pangolin ce qui conduit à dire que le pangolin présente des signes cliniques d'infection et n'est donc pas un réservoir naturel du SARS-CoV-2. Néanmoins, il reste possible qu'il existe un autre hôte intermédiaire⁷ responsable de la transmission du SARS-CoV-2 à l'Homme.

E. Hypothèse d'un accident en laboratoire

L'autre hypothèse avancée notamment par l'Académie de Médecine⁸ serait une erreur de manipulation du virus en laboratoire. En effet, en 2019, le laboratoire P4 (pathogène de classe 4, c'est-à-dire susceptible d'abriter des micro-organismes très pathogènes) de Wuhan travaillait justement sur les coronavirus en collaboration avec des équipes américaines afin de comprendre les mécanismes de franchissement de barrière d'espèces.

F. Transmission interhumaine du SARS-CoV-2

Le virus se transmet⁹ par projection de gouttelettes infectieuses véhiculées par un individu porteur du virus lors d'un contact rapproché avec un autre individu. Ces gouttelettes peuvent être plus ou moins grandes, sous forme de gouttelettes visibles ou bien d'aérosols invisibles. Les gouttelettes peuvent être projetées lors d'une discussion, d'éternuements ou d'épisodes de toux. On considère qu'un contact est à risque de transmission du virus lorsqu'une personne infectée est en contact avec une autre personne à moins de 1m de distance, pendant 15 min, sans mesures de protection tel que le port du masque. Plus le temps de contact avec la personne infectée est important et plus le risque de transmission est grand. Cette transmission survient le plus souvent dans des espaces clos, généralement fréquentés et insuffisamment ventilés. Cependant, les personnes infectées peuvent également transmettre le SARS-CoV-2 en souillant par ces mêmes gouttelettes des surfaces ou objets du quotidien. La contamination se fait alors par manuportage au moyen des mains non lavées portées au niveau de la bouche.

Une étude a d'ailleurs été menée par l'agence scientifique nationale australienne (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization) sur différentes surfaces afin d'évaluer la durée de vie du SARS-CoV-2. Celles-ci ont été choisies en fonction de leur prédominance dans les espaces publics ou parce ce sont des matériaux qui nous entourent au quotidien : c'est le cas notamment de l'acier inoxydable, du verre, des écrans de téléphone portable, du papier ou encore du coton. Pour chacune des surfaces, plusieurs paramètres ont été testés comme la température (20, 30 et 40 degrés) ou le temps d'exposition (1h, 1 jour, 3 jours, 7 jours, 14 jours, 21 jours et 28 jours) afin de déterminer la survie du SARS-CoV-2 sur ces différentes surfaces. Les résultats ont permis de mettre en évidence que la température a un effet néfaste pour la prolifération du virus car celui-ci n'est retrouvé sur aucune surface après 48h à 40 degrés contre 21 jours à 30 degrés (pour le papier). Au contraire, on retrouve le SARS-CoV-2 sur toutes les surfaces sauf le coton après 28 jours à 20 degrés.

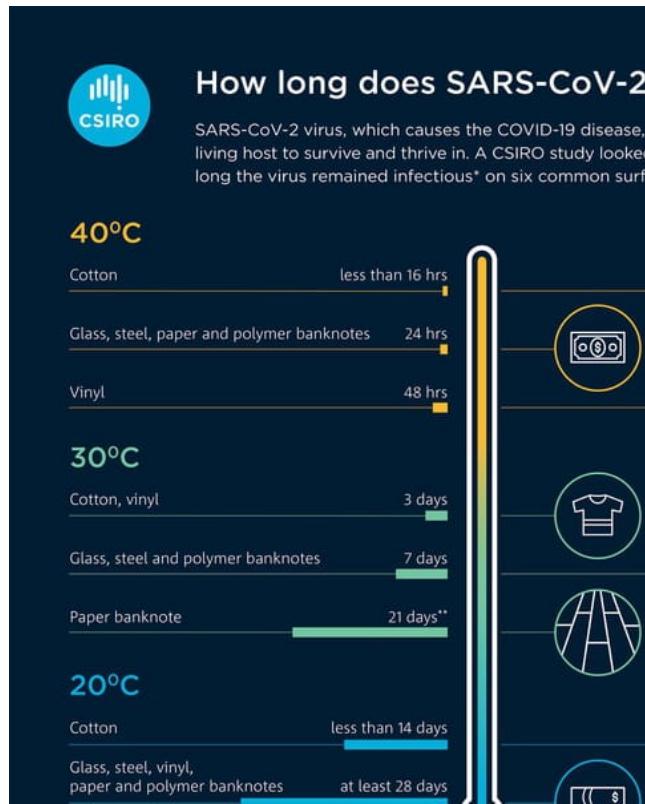


Figure 3 : Temps de survie du virus en fonction de la surface et de la température¹⁰

Cette étude montre ainsi l'importance du nettoyage des surfaces en plus du lavage des mains car en majorité la température tout au long de l'année se rapproche davantage de 20 degrés que de 30 ou 40 degrés. Il y aurait donc également un risque plus faible de transmission du SARS-CoV-2 en période estivale due à l'augmentation de la température ce qui entraînerait donc une baisse de la survie du virus.

Enfin, l'ARN viral a également été retrouvé dans des analyses de selles¹¹, ce que confirment certaines analyses sur des eaux usées sans pour autant montrer une transmission oro-fécale significative du SARS-CoV-2. Cependant, c'est un argument supplémentaire en faveur des gestes barrières à mettre en place et notamment le lavage des mains.

G. Signes cliniques et complications provoqués par le SARS-CoV-2

Après une incubation qui dure en général 3 à 5 jours, les premiers signes cliniques¹² dues à une infection causée par le SARS-CoV-2 apparaissent. Les premiers symptômes les plus fréquemment ressentis sont la fièvre, la toux, les céphalées, une fatigue, des frissons et des courbatures. Ce sont des signes cliniques plutôt

classiques qui ressemblent fortement à ceux de la grippe saisonnière qui fait son apparition chaque année au début de l'hiver. Par ailleurs, il se peut que les patients soient complètement asymptomatiques, ce qui rend d'autant plus difficile les mesures d'isolement et augmente les risques de propagation silencieuse du virus.

Cependant, on observe également des signes cliniques spécifiques à l'infection au SARS-CoV-2 et qui permettent ainsi le diagnostic différentiel avec la grippe : c'est le cas notamment de l'anosmie (perte de l'odorat) et de l'agueusie (perte du goût) qui seraient retrouvés dans environ 80% des cas¹³.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la perte brutale de l'odorat. La piste la plus sérieuse pour expliquer ce phénomène est que les cellules de soutien des neurones olfactifs appelées cellules sustentaculaires sont très largement pourvues de récepteurs ACE2 nécessaires à l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules. L'épithélium olfactif situé au niveau de la muqueuse nasale serait alors dégradé entraînant ainsi une perte de l'odorat.

Dans la plupart des cas, la récupération du goût et de l'odorat est relativement rapide, dans les 15 jours après la perte de ces sens. Cependant, chez certaines personnes, il se passe plusieurs semaines voire plusieurs mois sans que ces symptômes ne disparaissent. La récupération sensorielle¹⁴ passe par la stimulation des terminaisons nerveuses olfactives : il est ainsi conseiller d'effectuer quotidiennement des exercices de reconnaissance d'odeurs assez significatives telles que : le poivre, la menthe, le café, le vinaigre ou encore la vanille afin que le cerveau puisse les réassimiler petit à petit.

Si chez une majorité de personnes, l'infection par le SARS-CoV-2 est relativement bénigne et spontanément résolutive après quelques jours, chez d'autres personnes plus fragiles, elle peut entraîner de graves complications. Sur la base d'études qui ont étaient menées sur des personnes atteintes par le SARS-CoV-2, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)¹⁵ a ainsi établi une liste des facteurs de risque de formes graves :

- âge \geq 65 ans ;
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
- diabète non équilibré ou compliqué

- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment
- insuffisance rénale chronique dialysée
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30
- cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
- patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh
- personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise
- personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie

Parmi les complications fréquemment observées, on retrouve en grande majorité une atteinte pulmonaire pouvant aller jusqu'au syndrome de défaillance respiratoire aigüe (SDRA) qui est la cause principale d'une prise en charge hospitalière.

En effet la symptomatologie du SARS-CoV-2 remplit les 4 critères de Berlin permettant de conclure à un SDRA¹⁶ :

- survenue d'une insuffisance respiratoire dans les 7 jours après le début des symptômes
- opacités bilatérales observées par radiographie pulmonaire
- origine de l'œdème : insuffisance respiratoire non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique
- hypoxémie définie par le rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ et qui permet de classer le SDRA en 3 stades :
 - Léger : $200 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
 - Modéré : $100 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
 - Sévère : $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

Cependant, il existe une différence notable par rapport au SDRA classique avec pour la majorité des patients atteints du SARS-CoV-2 au stade initial une compliance pulmonaire préservée, c'est-à-dire que le poumon conserve ses propriétés élastiques bien que les patients soient atteints d'hypoxémie sévère (diminution de la quantité de dioxygène dans le sang).

Cette hypoxémie entraîne en conséquence une hypoxie (diminution de la quantité de dioxygène fournit aux tissus de l'organisme) qui chez de nombreux patients atteints du SARS-CoV-2 est qualifiée de silencieuse. En effet, ce sont des personnes qui ne présentent pas de gêne respiratoire dans un premier temps alors qu'ils ont une saturation en dioxygène (taux de dioxygène transporté par les globules rouges) bien inférieure aux valeurs normales situées entre 95 et 100%. L'OMS encourage d'ailleurs les équipes médicales à se munir d'oxymètre de pouls¹⁷ afin de mesurer la saturation en dioxygène des patients et ainsi pouvoir détecter une atteinte par le SARS-CoV-2 et agir au plus vite pour limiter l'aggravation des symptômes.

Afin d'expliquer ce phénomène d'hypoxie silencieuse, il est nécessaire de se pencher sur les mécanismes physiologiques mis en place par l'organisme pour assurer une ventilation correcte.

Les poumons jouent un rôle dans les échanges gazeux, en fournissant via les alvéoles pulmonaires, du sang riche en dioxygène aux tissus grâce à l'air que nous inspirons et en rejetant par expiration du dioxyde de carbone. En temps normal, suite à une diminution de la saturation en dioxygène, le corps réagit immédiatement en augmentant la fréquence respiratoire afin de compenser ce manque de dioxygène et assurer les besoins de l'organisme. Pour certains patients atteints du SARS-CoV-2, les taux de saturation en dioxygène atteignent parfois les 50 à 60% sans que cela ne se traduise par une gêne quelconque alors que ces valeurs sont généralement associées à une perte de conscience. Ce taux d'oxygénation très bas a été l'objet de nombreuses interrogations scientifiques et une étude américaine¹⁸ menée à l'aide d'une modélisation informatique a permis d'apporter des explications sur ce phénomène observé chez des patients atteints du SARS-CoV-2.

La première concerne la défaillance du système de vasoconstriction hypoxique pulmonaire qui est un mécanisme réflexe permettant une contraction des vaisseaux situés dans des zones pulmonaires peu oxygénées afin d'assurer une distribution du débit sanguin vers les zones les mieux ventilées.

D'autre part, le SARS-CoV-2 provoque par un mécanisme encore inconnu la production d'auto anticorps qu'on retrouve dans le syndrome des antiphospholipides. Ces auto anticorps participent à la formation de caillots et sont responsables de thromboses qui ralentissent le flux sanguin et donc le transport de dioxygène, contribuant ainsi à l'hypoxie.

H. Prise en charge des complications pulmonaires à l'hôpital

Parmi les nombreux patients suivis dans son service, l'équipe de Luciano Gattinoni¹⁹, professeur à l'université de Göttingen et anesthésiste réanimateur, a pu observer et décrire dans un article les 2 profils cliniques fréquemment retrouvés dans cette atteinte respiratoire dûe au SARS-CoV-2 :

- type L (low) : compliance pulmonaire conservée avec un poumon normalement aéré. Ce stade apparaît généralement en premier et peut évoluer vers le type H.
- type H (high) : ressemblant au SDRA classique avec une diminution de l'aération du poumon consécutif à l'œdème pulmonaire. On parle alors d'effet shunt, c'est-à-dire que le poumon est encore perfusé mais non suffisamment ventilé à cause de l'altération de celui-ci.

La prise en charge ventilatoire de ces complications pulmonaires est complexe car il n'est pas possible d'affirmer que seuls ces 2 profils cliniques existent. Néanmoins, la pneumonie de forme L, plus légère au niveau de la symptomatologie, repose essentiellement sur l'administration d'oxygène en première intention à l'aide de canules nasales ou au moyen d'un masque afin de rétablir une circulation correcte en oxygène au niveau pulmonaire. De manière générale, les techniques d'oxygénation non invasives sont à privilégier dans un premier temps : en effet, l'intubation qui est une technique plus invasive, présente un risque de surinfection bactérienne. En effet, ces bactéries présentes en très grande quantité au niveau des voies aériennes supérieures, peuvent descendre le long de la sonde d'intubation trachéale et ainsi coloniser les poumons, aggravant ainsi le pronostic vital du patient déjà affaibli par le SARS-CoV-2 : on parle ainsi de Pneumopathie Acquise sous Ventilation Mécanique (PAVM). Si toutefois, l'état clinique du patient ne s'améliore pas avec une capacité ventilatoire toujours insuffisante, il faut alors envisager l'utilisation d'un respirateur artificiel qui va venir jouer le rôle du poumon contrairement à la ventilation non invasive qui ne fait qu'envoyer de l'oxygène.

L'association du décubitus ventral²⁰ (retournement du patient avec passage de la position dorsale à la position ventrale) a également montré des effets bénéfiques dans les services de réanimation. Cette technique bien connue et utilisée dans les cas de SDRA permet d'améliorer la compliance pulmonaire et le rapport ventilation perfusion : il en résulte ainsi une meilleure oxygénation du patient.

Cependant, c'est une manœuvre assez difficile et technique car les patients étant le plus souvent sédatés, ils ne sont pas capables de se mobiliser eux-mêmes, ce qui

nécessite la présence de plusieurs personnes du staff médical pour le faire. Il faut également veiller lors du retournement du patient à ne pas perturber le fonctionnement de la ventilation mécanique si celle-ci existe.

Concernant la prise en charge médicamenteuse de ces patients, elle repose essentiellement sur l'utilisation des corticoïdes dans les formes sévères.

En effet, l'essai clinique anglais Recovery²¹ a été mené par l'université d'Oxford sur environ 6000 patients : 2104 patients ont reçu 6mg de dexaméthasone pendant 10 jours et 4321 patients ont reçu uniquement des soins standards. On observe ainsi une diminution de près de 30% de la mortalité à 28 jours chez des patients qui ont reçu de la dexaméthasone et ayant une ventilation mécanique invasive ou de l'oxygène. Il n'y a cependant pas eu de bénéfice observé à l'utilisation de la dexaméthasone pour les patients n'étant pas sous assistance respiratoire, ce qui confirme le fait d'utiliser la corticothérapie uniquement dans les cas les plus sévères. En effet, pour ceux ne recevant pas d'assistance respiratoire, les résultats montrent même une légère augmentation de la mortalité suite à l'utilisation de la dexaméthasone.

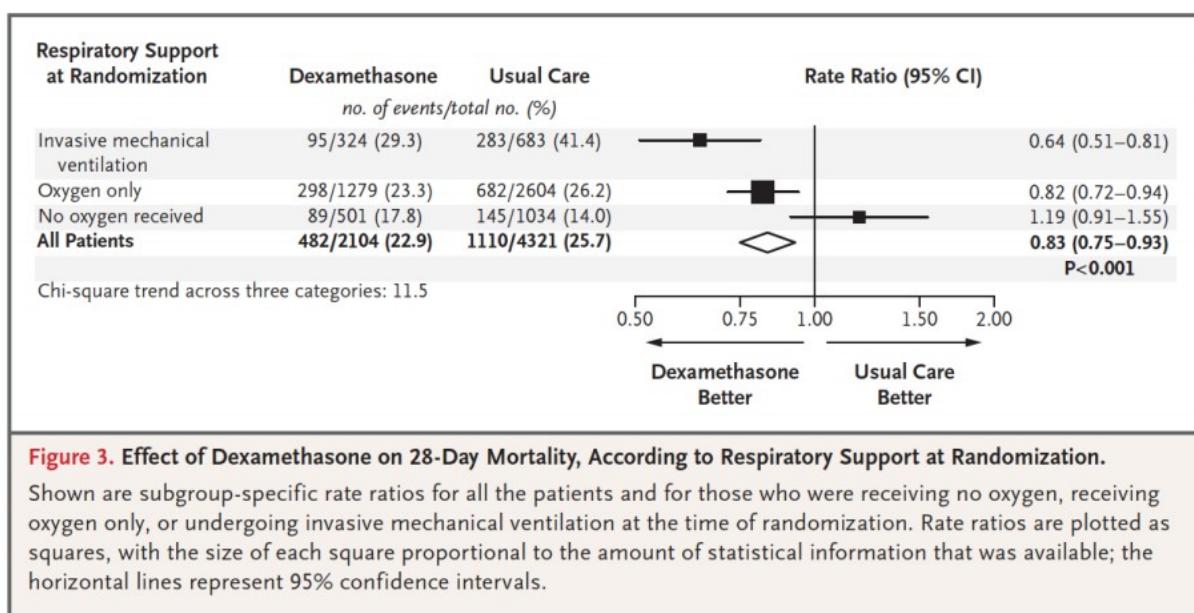


Figure 4 : Effet de la dexaméthasone sur la mortalité à 28 jours associée à une assistance respiratoire

Suite aux résultats de l'essai Recovery, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a publié un avis sur l'utilisation de ces corticoïdes²² chez les patients hospitalisés avec des symptômes évoluant depuis une semaine :

- en service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique
- avec oxygénation requérance définie par une SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire)
- d'âge ≤ 70 ans
- après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale
 - chez les patients d'âge > 70 ans
 - chez les femmes enceintes

I. Autres complications provoquées par le SARS-CoV-2

Parmi les autres motifs d'hospitalisation pour complications dues au SARS-CoV-2, on constate dans les services d'urgence une augmentation assez importante du nombre d'évènements thromboemboliques veineux et notamment d'embolies pulmonaires. Il est possible d'expliquer la survenue de ces complications thrombotiques par la présence de nombreux facteurs de risque qui forment ce qu'on appelle la triade de Virchow²³ :

- stase : l'altération du flux sanguin est due à l'alitement des patients séjournant à l'hôpital. On peut également citer les personnes atteintes d'obésité, qui ont généralement une mobilité plus réduite, favorisant ainsi la stase sanguine.
- altération de l'endothélium : inflammation provoquée par le SARS-CoV-2.
- hypercoagulabilité : comme évoqué précédemment, on retrouve chez certains patients la présence d'auto anticorps qui participent à la formation de caillots. La survenue d'un sepsis est également associée au phénomène d'hypercoagulabilité.

Ces phénomènes de thromboses²⁴ sont responsables de complications cardio-vasculaires se traduisant notamment par une augmentation de la survenue d'un syndrome coronarien aigu pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde, chez des patients à risque car souvent déjà atteints d'athérosclérose.

Une utilisation en prophylaxie de médicaments anticoagulants tels que l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour les patients hospitalisés est préconisée par l'OMS afin de lutter contre ces risques de thromboses. En effet, son utilisation à l'hôpital serait associée à un meilleur pronostic, bien que les études menées sur le sujet soient plutôt des études rétrospectives.

L'atteinte rénale est également une complication retrouvée chez les patients hospitalisés. Elle peut notamment s'expliquer par le rôle joué par les récepteurs ACE2 dans la pénétration du virus au niveau des cellules. En effet, on trouve de nombreux récepteurs ACE2 au niveau du tubule proximal rénal et des podocytes. Des analyses histochimiques ont mis en évidence une destruction des cellules, entraînant leur nécrose. Il en résulte alors un déséquilibre acido-basique pouvant conduire le patient jusqu'à l'insuffisance rénale aigue. La survenue de lésions pulmonaires avec une hypoxémie et une inflammation bronchique peut provoquer également des lésions au niveau rénal. La pratique de l'épuration extra rénale (aussi appelée dialyse) est en plus rendue difficile ici par l'hypercoagulabilité qui empêche la bonne filtration du sang.

J. Persistance des symptômes suite à une infection par le SARS-CoV-2

Depuis la survenue de la pandémie de SARS-CoV-2, il n'est pas rare d'observer des patients ayant des symptômes persistants. On parle alors de syndrome post Covid ou « Covid long ». Le National Institute and Care Excellence (NICE)²⁵ a d'ailleurs décrit les différentes phases pouvant apparaître durant un épisode infectieux :

- Covid aigu : avec des symptômes pouvant se manifester jusqu'à 4 semaines
- Covid prolongé : avec des symptômes allant de 4 à 12 semaines
- Covid long : avec des symptômes au-delà de 12 semaines sans diagnostic alternatif

Ce syndrome post Covid présente la caractéristique de toucher tous types de personnes, que ce soit des personnes jeunes sans comorbidités ou bien des personnes plus âgées avec des facteurs de risques associés. Il touche également aussi bien des personnes qui ont fait des formes légères que des formes plus sévères de Covid. Bien que les signes cliniques soient variés, la majorité des personnes souffrant de Covid long présentent surtout des signes d'asthénie intense,

qui se traduisent par de la fatigue et des douleurs musculaires ainsi qu'un essoufflement à l'effort. Comme décrit précédemment, on peut aussi retrouver dans les symptômes, les pertes de gout et d'odorat qui persistent plusieurs mois après l'infection par le SARS-CoV-2.

Environ 10% des patients souffrent de Covid long, ce qui a conduit les autorités sanitaires et notamment la Haute Autorité de Santé (HAS) à prendre le problème très au sérieux. C'est ainsi qu'a été voté en février 2021 à l'Assemblée Nationale une résolution²⁶ visant à reconnaître et prendre en charge les complications du SARS-CoV-2 à long terme avec des soins adaptés. Bien que les causes de survenue du Covid long soient encore inconnues, plusieurs pistes pourraient expliquer la persistance des signes cliniques comme par exemple le syndrome de fatigue chronique ou encore un manque d'activité physique suite à une hospitalisation prolongée. On peut également citer le syndrome post soins intensifs associant à la fois des problèmes physiques (fatigue intense, douleurs musculaires) avec des problèmes d'ordre cognitifs (dépression suite à l'isolement, perte de mémoire, anxiété, insomnie...)

Afin d'aider les professionnels de santé confrontés à des patients atteints de Covid long, la HAS a publié un guide et des fiches²⁷ adaptées aux principaux symptômes pour faciliter l'identification de ces patients et les moyens nécessaires à une prise en charge optimale en fonction de leurs signes cliniques associés.

Bien que les symptômes dus au Covid long soient variés, la prise en charge repose essentiellement sur de la rééducation à différents niveaux : respiratoire avec des exercices de kinésithérapie, réadaptation cardiaque avec un entraînement à l'effort adapté, rééducation olfactive par la reconnaissance d'odeurs caractéristiques...

A cela, un soutien psychologique des patients peut être nécessaire notamment dans les cas de troubles anxieux ou dépressifs. Certains établissements hospitaliers ont d'ailleurs mis en place des programmes destinés à la rééducation des patients au moyen d'une prise en charge pluridisciplinaire. Enfin il existe également des associations²⁸ qui regroupent des malades atteints de Covid long afin de faire reconnaître ces différents symptômes et améliorer la prise en charge des patients.

K. Variabilité génétique du SARS-CoV-2

La variabilité génétique est une caractéristique fondamentale dans la vie d'un virus car elle lui permet de s'adapter et de survivre dans l'environnement au cours du temps. Comprendre cette variabilité génétique est essentiel pour suivre l'évolution du virus, afin de développer et adapter les stratégies de santé publique.

Le génome du SARS-CoV-2 est constitué d'ARN, et il peut subir des mutations au fil du temps qui peuvent être de différents types :

- Des mutations ponctuelles (insertions, délétions, substitutions de bases nucléotidiques) qui résultent d'erreurs de l'ARN polymérase lors de la réPLICATION virale.
- Des recombinaisons entre différentes lignées virales.

Certaines mutations peuvent influencer la transmissibilité du virus ou sa gravité. Par exemple, des mutations dans la protéine S (spike) du virus peuvent affecter sa capacité à infecter les cellules humaines.

L'apparition de variants du SARS-CoV-2 dès l'année 2020 a conduit l'OMS à les classer en différentes catégories²⁹ en fonction des caractéristiques virales (transmissibilité, gravité de l'infection, échappement immunitaire) :

- Variant préoccupant ou variant of concern (VOC) : variant pour lequel il a été démontré en comparaison avec un ou plusieurs virus de référence :
 - Une augmentation de la transmissibilité du virus
 - Une augmentation de la gravité
 - Une diminution de l'efficacité des mesures de santé publique mises en place (moyens de prévention, tests diagnostiques, vaccins, thérapeutiques)
- Variant à suivre ou variant of interest (VOI) :
 - Variant caractérisé par un changement phénotypique par rapport à un virus de référence ou des mutations qui conduisent à des changements en acides aminés associés à des implications phénotypiques confirmées ou suspectées :
 - Et responsable d'une transmission communautaire (multiples cas confirmés ou clusters), ou a été détecté dans de multiples pays.

- Variant en cours d'évaluation : variants under monitoring (VUM)
 - Absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact en santé publique en France, malgré la présence de mutations retrouvées chez un ou plusieurs variants d'intérêt/à suivre

Les principaux variants du SARS-CoV-2³⁰

Premier variant

Le premier variant identifié du SARS-CoV-2 est le variant D614G. Cette mutation, provoquée par une substitution de l'acide aspartique par une glycine en position 614, a été signalée dès janvier 2020 en Chine. Cette mutation est devenue rapidement prédominante dans les souches circulantes du virus et a gagné peu à peu l'ensemble du globe, ce qui démontre une transmissibilité virale plus importante par rapport à la souche d'origine. Cela s'explique par une augmentation de la liaison de la protéine S virale au récepteur ACE2. Début mars 2020, la quasi-totalité des souches en circulation porte cette mutation.

Variant Alpha (B.1.1.7)

En septembre 2020, le Royaume-Uni a identifié un variant du SARS-CoV-2, de la lignée B.1.1.7, et renommé par l'OMS variant « alpha ». Il comprend plusieurs mutations dans son génome dont la mutation N501Y située dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S et est associée à une meilleure affinité du virus pour le récepteur ACE2 des cellules hôtes. L'autre mutation importante est la mutation P681H : elle est située près du site de clivage de la furine (enzyme protéolytique) dans la protéine S et augmente la capacité de fusion du virus avec les cellules hôtes.

Variant Bêta (B.1.351)

Le variant Beta, également connu sous le nom de B.1.351, a été identifié en Afrique du Sud en mai 2020. Il présente plusieurs mutations dans son génome, en particulier au niveau de la protéine S du virus dont certaines mutations clés (N501Y, K417N, E484K) augmentent l'affinité du virus au récepteur ACE2.

Variant Gamma (P.1)

Le variant Gamma connu sous le nom de P.1 a été détecté pour la première fois au Brésil en novembre 2020. Ce variant comporte plusieurs mutations de la protéine S, dont les 3 mutations qui se trouvent également dans le variant Bêta. Le variant Gamma est associé à une haute affinité de liaison au récepteur ACE2 et donc à une transmissibilité virale élevée.

Variant Delta (B.1.617.2)

Le variant Delta a été signalé en Inde en octobre 2020 et présente de nombreuses mutations de la protéine S, notamment la mutation L425R et la mutation E484Q. Il a été classé comme variant préoccupant par l'OMS, notamment à cause de ces 2 mutations qui peuvent lui permettre d'échapper aux anticorps (post infectieux ou post vaccinaux). Ce variant est d'ailleurs devenu majoritaire dans le monde en 2021 au profit du variant Alpha.

Variant Omicron (B.1.1.529)

Le variant Omicron a été découvert en Afrique du Sud en novembre 2021. Il possède un très grand nombre de mutations, dont une trentaine au niveau de la protéine S, soit 2 à 3 fois plus que pour les autres variants. Il est donc caractérisé par une transmissibilité et un échappement immunitaire augmenté, avec risque de réinfection des personnes précédemment infectées par d'autres variants du SARS-CoV-2.

Label OMS	Lignage Pango	Clade GISAID	Clade Nextstrain	Changements supplémentaires d'acides aminés contrôlés	Échantillons les plus anciens	Date de désignation
Variants préoccupants (« Variants of Concern » [VOCs])						
Alpha	B.1.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S :484K / +S :452R	Royaume-Uni Sep. 2020	18 décembre 2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H(V2)	+S :L18F	Afrique du sud Mai 2020	18 décembre 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J(V3)	+S :681H	Brésil Novembre 2020	11 janvier 2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A.21I.21J	+S :417N / +S :484K	India Octobre 2020	VOI : 4 avril 2020 VOC : 11 mai 2021
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L 21M	+S:R346K	Multiples pays Nov. 2021	VOC : 26 novembre 2021
Variants à suivre (« Variants of Interest » [VOIs])						
Epsilon	B.1.427 B.1.429	GH/452R.V1	21C		États-Unis Amérique Mars 2020	5 mars 2021
Zeta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K		Brésil Avril 2020	17 mars 2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D		Multiples pays Décembre 2020	17 mars 2021
Theta	P.3	GR/1092K.V1	21E		Philippines Janvier 2021	24 mars 2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F		États-Unis Amérique Nov. 2020	24 mars 2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B		Inde Octobre 2020	4 avril 2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G		Pérou Décembre 2020	14 juin 2021
Mu	B.1.621	GH	21H		Colombie Janvier 2021	30 août 2021
Variants en cours d'évaluation (« Virus Under Monitoring » [VUMs])						
	B.1.640	GH/490R	-		Multiples pays Septembre 2021	22 novembre 2021
	XD	-	-		France Janvier 2020	9 mars 2022

Source : [Tracking SARS-CoV-2 variants \(who.int\)](https://covid19.who.int/WHO_CoV_19变异病毒.html) * Comprend les lignées BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 et les lignées descendantes. Elle comprend également les formes recombinantes circulantes BA.1/BA.2 telles que XE. L'OMS souligne que ces lignées descendantes doivent être surveillées en tant que lignées distinctes par les autorités de santé publique et que des évaluations comparatives de leurs caractéristiques virales doivent être entreprises. ([sites Web cov-lineages.org](https://cov-lineages.org) et [réseau Pango](https://pango.genome.jp))

Figure 5 : Principaux variants du SARS-CoV-2 le 8 mai 2022³¹

Partie 2 : Gestion de la crise sanitaire et lutte contre le SARS-CoV-2

A. Chronologie de l'arrivée du virus en France

S'il est difficile de dater précisément le premier cas de SARS-CoV-2 dans le monde, il est néanmoins possible d'affirmer avec certitude que le virus est détecté en Chine dans la ville de Wuhan au début du mois de décembre 2019³². Dès lors, le nombre de cas ne va cesser d'augmenter de manière exponentielle, d'abord à Wuhan avant de s'étendre ensuite à l'ensemble de la Chine. Les premiers cas identifiés en Chine présentent comme point commun des personnes ayant côtoyé le marché aux fruits de mer de Huanan où sont entreposés et vendus des animaux sauvages vivants, source présumée de contamination du SARS-CoV-2.

Un an après, les experts de l'OMS ont visité ce marché et ont publié en mars 2021 un rapport³³ dans lequel ils privilégient la piste d'une transmission à l'homme via un animal intermédiaire, sans toutefois fermer la porte à d'autres hypothèses.

Fin 2024, une étude publiée dans la revue *Cell*³⁴, renforce l'hypothèse selon laquelle le virus aurait été transmis à l'Homme par des animaux infectés introduits sur le marché de Wuhan fin 2019. Les chercheurs ont effectué des séquencements génétiques sur des échantillons prélevés sur le marché de Huanan. Ces échantillons incluaient notamment des surfaces (sols, murs), des animaux vivants et des produits à base d'animaux vendus sur le marché fin 2019. Les analyses ont révélé la présence de matériel génétique du SARS-CoV-2 dans plusieurs échantillons environnementaux provenant du marché, ce qui indique une contamination probable par des animaux infectés. Parmi les espèces identifiées, les chiens viverrins et les civettes se sont distingués comme des hôtes intermédiaires potentiels. Ces animaux étaient présents sur le marché et ont été en contact direct avec les humains. La présence du matériel génétique du virus ainsi que celle d'animaux sauvages suggèrent une transmission inter-espèces avant le passage aux humains. Cette découverte est importante pour comprendre comment le virus ait pu se propager à partir des animaux. Les résultats de cette étude mettent également en lumière les risques élevés liés à la vente d'animaux vivants dans des marchés souvent bondés, soulignant la nécessité de réglementations plus strictes afin d'éviter de futures pandémies.

Pour autant, ce n'est pas la seule hypothèse de l'origine du SARS-CoV-2, un accident de manipulation au niveau du laboratoire P4 de Wuhan n'étant pas à exclure.

Dès le début de l'année 2020, le virus commence à se propager hors de Chine : d'abord à des pays relativement proches comme la Thaïlande ou le Japon puis par la suite des cas sont signalés un peu partout dans le monde et le virus finit donc par arriver sur le sol français vers la fin du mois de janvier.

Cependant, on sait maintenant qu'il est très probable que le virus était déjà sur le sol français vers la fin de l'année 2019. En effet, des analyses à posteriori ont détecté des anticorps anti SARS-CoV-2 chez 13 patients français. Ces prélèvements de sang proviennent de la cohorte Constances³⁵, une cohorte épidémiologique qui a pour but de développer la recherche et menée dans un intérêt de santé publique. Ces échantillons sanguins datent de novembre 2019 et ce n'est qu'en septembre 2020 qu'ils ont été examinés et ont donné un résultat sérologique positif. Parmi ces 13 personnes, certaines revenaient de voyage, notamment de Canada et de Chine (mais pas de Wuhan) ce qui est un argument en faveur d'une circulation virale déjà à cette époque-là.

Peu à peu, le virus se propage en France et les premiers foyers de contagion apparaissent : dans les Alpes aux Contamines-Montjoie, dans l'Oise ou encore à Mulhouse après une cérémonie religieuse rassemblant quelques milliers de personnes pendant une semaine. Début mars, l'ensemble des régions françaises est touché. Le 11 mars 2020, l'OMS tire la sonnette d'alarme en déclarant l'état de pandémie et recommande aux pays de prendre les mesures nécessaires pour limiter la propagation du virus. C'est ainsi que le Président de la République annonce un confinement national strict à partir du 17 mars afin de réduire le nombre de contaminations sur le territoire français.

B. Confinement national : objectifs et mise en place

Face à la propagation rapide du virus en France, le gouvernement décide de mettre en place le plan ORSAN qui permet l'organisation de la réponse du système de santé en situations sanitaires exceptionnelles. Il est composé de différentes parties dont le volet ORSAN REB (pour les risques épidémiques et biologiques) destiné à la gestion d'une pandémie au niveau national.

Celui-ci est constitué de 4 stades :

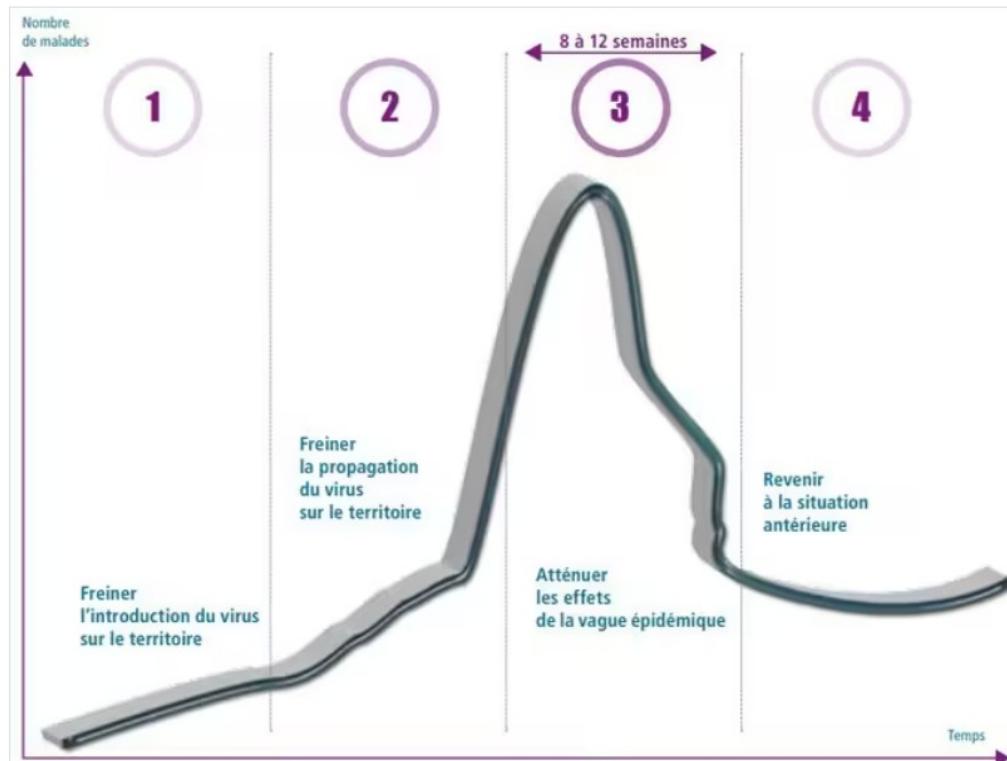


Figure 6 : Une stratégie de réponse définie en fonction de la cinétique épidémique³⁶

- Stade 1 : La stratégie consiste à freiner l'introduction du virus sur le territoire national en surveillant les premiers cas qui apparaissent afin d'éviter que l'épidémie ne prenne de l'ampleur. Ce stade est déclenché par le gouvernement le 23 février 2020.
- Stade 2 : Il survient très rapidement après puisqu'il ne se passe qu'une semaine entre le début du stade 1 et le stade 2 déclenché le 29 février 2020. Il a pour but de limiter la propagation du virus une fois qu'on sait qu'il est bien présent sur le territoire national. C'est à ce stade que des clusters peuvent apparaître, c'est d'ailleurs ce qu'il se passe en France avec des foyers de contamination qui naissent notamment dans les Alpes, dans l'Oise et dans l'est de la France.

Ces 2 premiers stades impliquent la mise en place d'une stratégie d'endiguement qui repose sur plusieurs actions :

- Dépistage des patients infectés
- Protection des soignants
- Prise en charge des patients infectés

- Classement des patients selon leur sévérité
- Prise en charge des patients « contact »
- Mobilisation des ARS (Agences Régionales de Santé)

- Stade 3 : Malgré les mesures mises en place jusque-là, l'épidémie gagne du terrain et il faut donc adopter une stratégie dite d'atténuation. La principale différence avec les stades 1 et 2 est le passage d'une stratégie de prise en charge individuelle à une prise en charge collective. Elle repose sur différents axes :
 - Prise en charge des patients sans gravité en ambulatoire
 - Prise en charge des patients avec des signes de gravité dans les établissements de santé
 - Protection des personnes fragiles (personnes âgées, personnes présentant des comorbidités, personnes vivant en collectivités...)

Ce 3^{ème} stade est déclenché le 14 mars 2020 et traduit la nécessité de freiner la circulation du virus car celle-ci devient incontrôlable sur le territoire français. C'est pourquoi un confinement national est instauré à partir de mi-mars. C'est également à cette date que le président de la République demande la création d'un conseil scientifique Covid-19 afin d'éclairer le gouvernement dans leurs décisions face à la gestion de cette crise. Ce conseil est composé d'une dizaine de professionnels de santé (médecin généraliste, immunologue, réanimateur, épidémiologiste, infectiologue, virologue...) qui rendent des avis publics de manière régulière concernant la gestion de la pandémie au niveau national.

Pour cela, ils s'appuient sur plusieurs indicateurs³⁷ qui permettent de juger de l'évolution de l'épidémie :

- Le R0 qui correspond au taux de reproduction moyen d'une maladie c'est-à-dire le nombre de personnes que va contaminer une personne atteinte de cette maladie. Il se calcule en multipliant 3 facteurs : le risque de transmission de la maladie, la fréquence des contacts humains et la durée de contagiosité de la maladie. Si on obtient un résultat inférieur à 1, cela signifie qu'en moyenne une personne contagieuse infectera moins d'une personne : l'épidémie régresse alors et tend à disparaître. En revanche, si le R0 est supérieur à 1, l'épidémie progresse.

- Le nombre de nouveaux cas confirmés sur les dernières 24h. Ce chiffre donne une idée de l'évolution de l'épidémie et de la circulation virale sur le territoire français.
- Le nombre de nouvelles hospitalisations quotidiennes qui reflète la tension hospitalière des services de soin. Ce chiffre est très important car la décision d'un confinement national est dû essentiellement à la saturation des hôpitaux qui n'arrivent plus à gérer l'afflux de patients. Parmi ces nouvelles hospitalisations, le nombre d'admissions en service de réanimation est également scruté attentivement.
- Le taux d'incidence qui correspond au nombre de cas positifs pour 100000 habitants sur une semaine au sein d'un même département. Si celui-ci dépasse 50 cas pour 100000 habitants, alors le département se trouve en zone rouge avec une circulation active du virus.
- Le taux de positivité des tests, c'est-à-dire la proportion de tests positifs sur l'ensemble des tests réalisés.

L'objectif principal du confinement est de diminuer la tension hospitalière notamment dans les services de réanimation afin d'éviter la saturation du système de soins et le risque de surmortalité lié à un flux trop important de patients qui ne pourrait pas être pris en charge à temps.

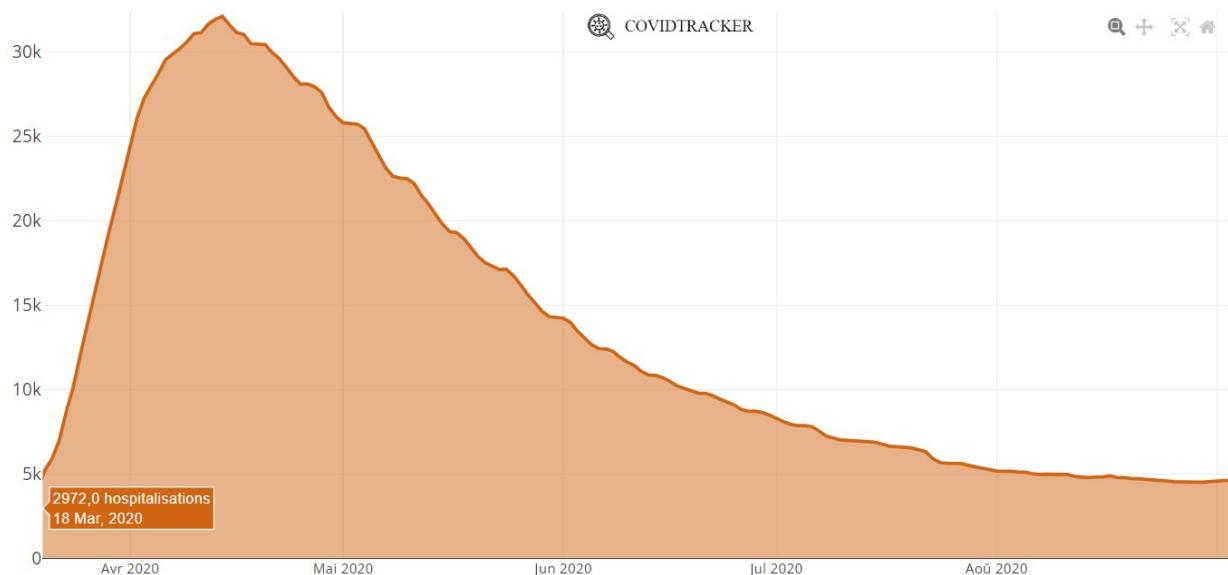
Pour cela, il est nécessaire de réduire de manière radicale les contacts interhumains afin de diminuer la transmission virale et donc le R₀. C'est pourquoi un confinement strict est instauré en France à partir du 17 mars 2020 pour une durée de 15 jours, avant d'être prolongé une première fois jusqu'à fin avril puis ensuite jusqu'au 11 mai. Ce confinement a pour objectif d'interdire les déplacements de population sauf cas particuliers (courses alimentaires, motifs de santé, activité sportive à proximité du domicile, motifs familiaux impérieux...) ainsi que la fermeture des établissements scolaires et de tous les lieux considérés comme n'étant pas de première nécessité (bars, restaurants, cinémas, magasins...). Les déplacements entre les régions françaises sont strictement limités, et des contrôles de police sont mis en place pour

faire respecter ces restrictions. Au niveau professionnel, les entreprises sont encouragées à mettre en place le télétravail pour leurs employés lorsque cela est possible afin de limiter les interactions sociales.

Le premier confinement a été une période difficile au niveau psychologique pour de nombreuses personnes en France, mais il a été primordial pour ralentir la propagation du virus et soulager les établissements de soin.

En effet, d'après le site Covidtracker³⁸ qui répertorie les données de l'évolution de la pandémie, on compte environ 3000 personnes hospitalisées au tout début du confinement. Ce nombre ne va faire qu'augmenter jusqu'à mi-avril où on recense un pic avec plus de 30000 personnes hospitalisées. Malgré le confinement, il faut donc un temps de latence d'un mois avant de pouvoir constater une baisse de la tension hospitalière.

Nombre de personnes hospitalisées avec Covid19.



CovidTracker.fr • Données : Santé publique France • Dernière donnée : 31 / 03 / 2023

Figure 7 : Evolution du nombre de personnes hospitalisées suite au confinement de mars 2020

C. Stratégie développée en vue du déconfinement

Fin avril, le Premier ministre présente les conditions³⁹ du déconfinement qui se met en place à partir du 11 mai 2020 avec notamment la poursuite du télétravail au maximum, la réouverture des écoles et des commerces (sauf cafés, bars et restaurants) ainsi que l'interdiction des rassemblements. Les déplacements sont limités à un rayon de 100km pour éviter une circulation trop importante du virus.

L'objectif est que le R0 se maintienne en dessous de 1. Pour cela, la stratégie de déconfinement est basée sur 3 axes :

- Tester : il est prévu de tester massivement la population en cas d'apparition de symptômes. Ces tests seront pris en charge à 100% par l'assurance maladie. En cas de positivité d'un test, les cas contacts d'une personne infectée seront contactés pour leur demander de faire un test et ainsi éviter d'entretenir la propagation de l'épidémie.
- Tracer : une fois un cas positif détecté, l'objectif est d'identifier au plus vite les cas contact pour les prévenir et les tester à leur tour. Pour cela, des enquêtes sanitaires sont menées par l'Assurance Maladie à la suite des tests positifs. La mise en place de l'application Tous Anti Covid⁴⁰ est lancée en octobre 2020 et remplace l'application Stop Covid lancé en juin 2020 et qui n'avait pas rencontré le succès escompté. Cette nouvelle application permet de faciliter le tracing via Bluetooth, informer les utilisateurs sur l'évolution de l'épidémie, stocker les certificats de test et de vaccination et à partir de 2021 d'y intégrer aussi le pass sanitaire.
- Isoler : les personnes infectées seront confinées au plus vite pour éviter toute transmission. Il est recommandé un isolement de 7 à 10 jours pour les cas positifs. Une période de quarantaine est également préconisée pour les cas contact ou les voyageurs revenant de zones à risque.

D. Reprises de l'épidémie et stratégie d'adaptation

a) Seconde vague

Après une période de stabilisation due au premier confinement, la rentrée des classes de septembre 2020 marque le début de la deuxième vague de l'épidémie. Le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès augmentent rapidement, mettant à nouveau sous pression le système de santé français. Pour faire face à cette situation, le gouvernement met en place une série de mesures progressives : limitation des rassemblements, fermeture des bars et des restaurants, recommandation de télétravail. Un couvre-feu est également instauré dans les départements les plus touchés par le virus.

Malgré ces différentes mesures, l'épidémie progresse et le gouvernement est donc contraint de mettre en place un second confinement national à partir du 30 octobre 2020. Il est caractérisé par des mesures⁴¹ similaires à celles du premier confinement, avec des restrictions strictes sur les déplacements, la fermeture des commerces non essentiels, et le télétravail généralisé. La différence majeure avec le premier confinement concerne les écoles qui restent ouvertes avec des protocoles sanitaires renforcés (port du masque pour les enfants à partir de 6 ans). Ce confinement, initialement prévu pour une durée de quatre semaines, est prolongé jusqu'au 15 décembre 2020 en raison de la persistance du nombre élevé de cas. Il est levé à l'approche des fêtes de fin d'année. Mais il reste des mesures de couvre-feu dans certaines régions pour limiter les déplacements et les rassemblements en soirée. C'est lors de la deuxième vague de l'épidémie que les premiers vaccins contre le SARS-CoV-2 sont lancés.

Début 2021, le couvre-feu reste de vigueur. L'accès à la vaccination est élargi au plus de 75 ans, et ceux quel que soient leurs conditions. En février 2021, le confinement laisse place aux couvre-feux les week-ends dans le but d'éviter les rassemblements. Le but de cette mesure est d'éviter la formation de clusters.

b) Troisième vague

La troisième vague de l'épidémie a commencé vers fin 2020 et s'est poursuivie jusqu'au début de l'année 2021. Cette vague a été associée à l'émergence de

variants du virus, notamment le variant Alpha (B.1.1.7), identifié pour la première fois au Royaume-Uni et qui s'est rapidement propagé dans toute l'Europe mais aussi le variant Beta (B.1.351), issu d'Afrique du Sud.

De nouvelles mesures face à cette épidémie sont prises pour limiter les déplacements des français. La vaccination quant à elle, est élargie aux plus de 60 ans à partir de mi-avril 2021. A ce même moment, un nouveau variant est découvert en Inde : le variant Delta. En mai 2021, la vaccination est ouverte à toutes les personnes majeures. Afin de promouvoir la vaccination comme moyen de prévention, les autorités mettent en place le pass sanitaire. Cette attestation a pour but de vérifier le statut vaccinal des français. Ce nouveau dispositif sera étendu pour l'accès à tous les lieux publics et culturels, incluant les restaurants.

c) Quatrième vague

En août 2021, un premier rappel est conseillé en lien avec l'apparition des nouveaux variants. Ce premier rappel sera appliqué selon les mêmes modalités que pour les premières injections. Elle sera réservée d'abord aux personnes âgées en EPHAD puis elle sera élargie à toutes les personnes de plus de 18 ans.

d) Cinquième vague

En décembre 2021, un nouveau variant arrive : le variant Omicron. Avec ce nouveau variant, de nouvelles mesures sont mises en place : fermeture des boîtes de nuit, port du masque obligatoire en centre-ville ou encore interdiction des rassemblements de plus de 2000 personnes. Face aux réticences de la population vis-à-vis de la vaccination, le gouvernement transforme le pass sanitaire en pass vaccinal.

E. Gestes barrière pour lutter contre le virus

Dès le début de la pandémie et avant même la décision d'un confinement, les moyens de lutte contre le SARS-CoV-2 se mettent en place pour tenter de ralentir la diffusion de celui-ci. Le SARS-CoV-2 étant un virus qui se transmet par voie aérienne au moyen de gouttelettes véhiculées par un sujet infecté, l'utilisation du masque (Annexe 1 et 2) représente une manière efficace d'empêcher la contamination, à condition que celui-ci recouvre intégralement la bouche et le nez.

Il existe différents types de masques :

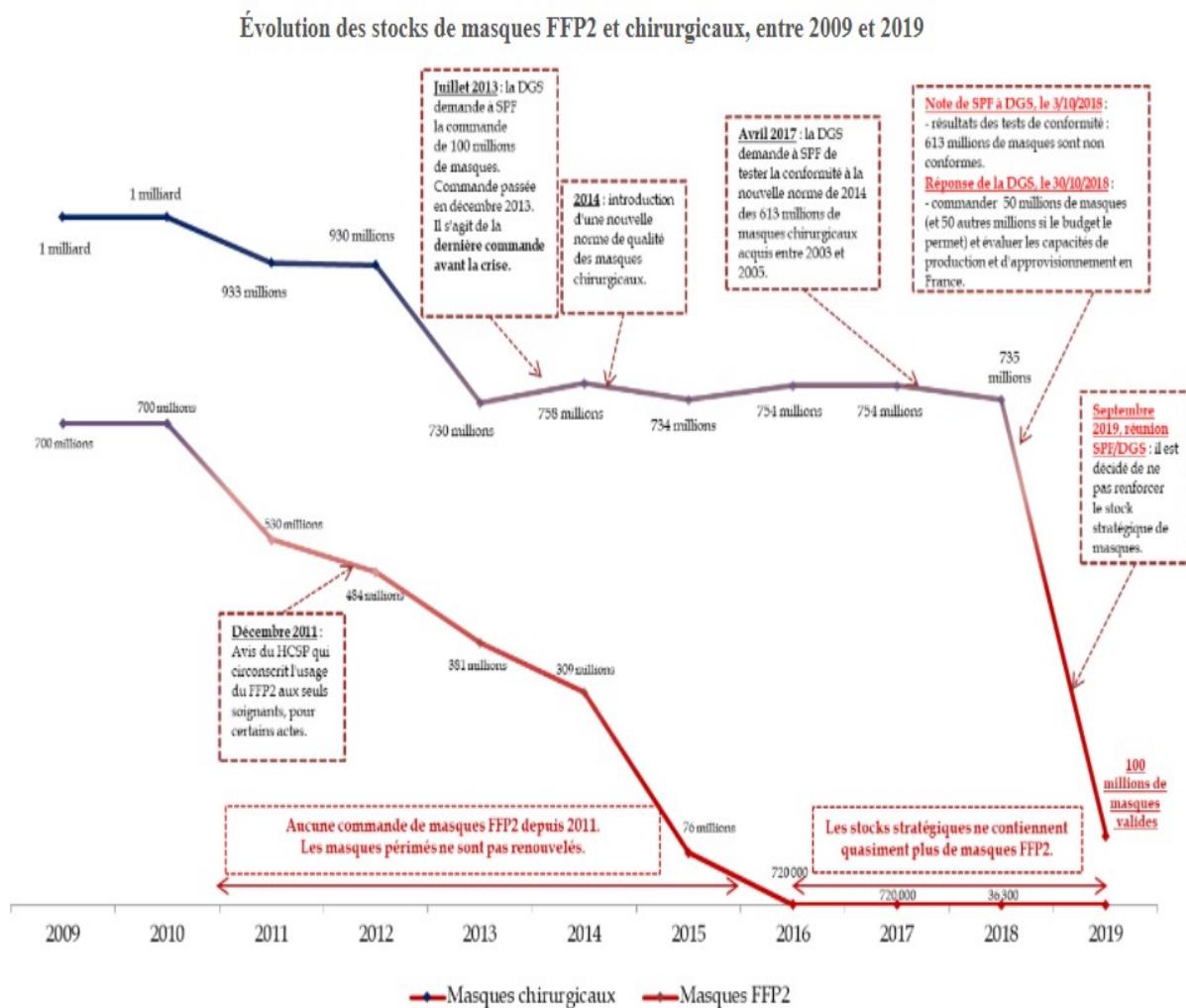
- Masques chirurgicaux : ils sont destinés à la population générale et visent à éviter les projections de gouttelettes par une personne infectée. Mais ils ne protègent pas contre l'inhalation de très petites particules en suspension dans l'air. Il en existe différents types (type I, II et IIR)
- Masques en tissu : ils ont été développés pendant l'épidémie de SARS-CoV-2 afin de pallier au manque de masques chirurgicaux. On trouve notamment dans cette catégorie les masques « faits maison » mais qui ne sont pas recommandés car ils ne garantissent pas une protection suffisante contre le virus. C'est pourquoi l'AFNOR⁴² (Association Française de Normalisation) a publié un document regroupant des recommandations relatives à l'élaboration de masques ainsi qu'une certification permettant de garantir l'efficacité et la fiabilité de ces masques à usage non sanitaire :
 - Masques de catégorie 1 qui filtrent 90% des particules de 3µm
 - Masques de catégorie 2 qui filtrent 70% des particules de 3µm
- Masques FFP2 (filtering face piece) : ce sont des masques de protection individuelle qui filtrent plus de 94% des aérosols. Ils sont réservés en priorité aux professionnels de santé car ce sont des personnes fortement exposées à un risque de contamination.

Le début de l'épidémie en France début 2020 a rapidement été marqué par une pénurie de masques. En effet, la Chine, principal producteur de masques pour la France, stoppe son exportation vers l'Hexagone à partir de fin janvier 2020 car elle subit elle aussi l'épidémie de SARS-CoV-2 et réserve donc son stock à un usage strictement national. Ne pouvant plus compter sur l'export de masques, la France doit donc uniquement se reposer sur son stock national. Cependant, celui-ci a fortement diminué depuis déjà quelques années.

Pourtant le stock national de masques chirurgicaux et de masques FFP2 était relativement conséquent dans les années 2010 car suite à la survenue de l'épidémie de grippe H1N1 en 2009, il avait été décidé d'augmenter la réserve stratégique nationale pour atteindre environ 1,7 milliard de masques. Mais l'épidémie de grippe

H1N1 ayant été évité en France, les 94 millions de doses de vaccins commandées de manière préventive par la ministre de la santé Roselyne Bachelot, n'ont pratiquement pas été utilisées, ce qui avait suscité à l'époque de nombreuses polémiques sur le plan financier.

Entre 2010 et 2018, le stock de masques diminue peu à peu et en 2018, le gouvernement décide de ne pas renouveler le stock de masques chirurgicaux pour des raisons économiques, celui-ci passant de 1 milliard en 2010 pour atteindre ensuite les 100 millions à la veille de la crise sanitaire. Du côté des masques FFP2, on constate la même diminution du stock national passant de 700 millions en 2010 pour devenir quasiment nul en 2019.



Source : Commission d'enquête à partir des données transmises par Santé publique France

Figure 8 : Evolution des stocks de masques FFP2 et chirurgicaux entre 2009 et 2019⁴³

Parmi les autres gestes barrières⁴⁴ (Annexe 3), on peut citer le lavage des mains (Annexe 4) à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique afin d'éviter la transmission du virus sur des surfaces ou des objets. Certains réflexes sont aussi à adopter comme tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir jetable. Maintenir une certaine distanciation physique, éviter les embrassades et les poignées de main, limiter les rassemblements en période de forte circulation virale font aussi partie des bonnes habitudes à prendre pour limiter les transmissions. Enfin, il est conseillé d'aérer régulièrement les espaces clos, que ce soit à domicile, au travail ou dans les lieux publics, afin de renouveler l'air et réduire les risques de contamination. Ces gestes simples, mais essentiels, sont des habitudes à intégrer au quotidien pour protéger sa santé et celle des autres. Ces gestes de prévention ne permettent pas seulement de lutter contre le SARS-CoV-2 mais aussi contre les autres virus et bactéries saisonniers, notamment en période hivernale où les épidémies se multiplient (grippe, gastro-entérite...).

F. Diagnostics biologiques du SARS-CoV-2

Afin d'assurer au mieux l'efficacité de la stratégie « tester-tracer-isoler », plusieurs types de tests ont été développés afin de détecter l'infection par le SARS-CoV-2, avec des finalités différentes :

- Tests sérologiques quantitatifs

Les tests sérologiques quantitatifs détectent la présence d'anticorps produits par le système immunitaire en réponse à une infection par le virus. Ils sont réalisés au moyen d'une prise de sang en laboratoire dans laquelle on dose la quantité d'anticorps IgM et IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 par la technique immuno-enzymatique appelée ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Les IgM apparaissent généralement plus tôt dans l'infection alors que les IgG restent détectables plus longtemps après l'infection. Ces tests peuvent être utiles pour déterminer si une personne a été exposée au virus par le passé et ainsi évaluer l'immunité collective dans la population. En revanche, ils ne permettent pas de diagnostiquer une infection par le SARS-CoV-2 car il peut se passer plusieurs jours à plusieurs semaines après l'infection pour que les anticorps soient détectables dans le sang.

- Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sérologiques qualitatifs

Les TROD sont des tests qui sont réalisés en officine et permettent de savoir en quelques minutes, si le patient a été en contact avec le SARS-CoV-2. Ce test est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par pique au bout du doigt. De la même manière que les tests sérologiques ELISA, les IgM et IgG sont recherchés. Les TROD, bien que plus rapides, ont une fiabilité plus faible que les tests sérologiques ELISA. Ces tests sont dits qualitatifs car ils ne donnent qu'un résultat positif ou négatif. En cas de positivité du test, il est donc nécessaire de le confirmer par un test sérologique dans un laboratoire d'analyses médicales.

- Tests de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT PCR)

Avec une sensibilité et une spécificité autour de 100%, le test RT-PCR est le test diagnostique de référence du SARS-CoV-2. Il permet également de confirmer un test antigénique ou un autotest positif. Après un prélèvement issu d'un écouvillonnage nasopharyngé, celui-ci est analysé à l'aide d'une méthode appelée amplification en chaîne par polymérase qui détecte l'ARN du virus.

Le SARS-CoV-2 étant un virus à ARN, cet ARN viral est converti en ADN complémentaire à l'aide d'une enzyme appelée transcriptase inverse. Cette étape est nécessaire car la PCR ne peut pas amplifier directement l'ARN. L'ADN est ensuite amplifié en utilisant la technique de PCR. Les nouvelles copies d'ADN sont détectées par des marqueurs fluorescents spécifiques.

Si le virus est présent dans l'échantillon, une augmentation de fluorescence est observée au fur et à mesure de l'amplification de l'ADN viral. Un résultat négatif indique l'absence de détection de l'ADN viral dans l'échantillon, bien qu'on ne puisse pas totalement exclure une infection, en particulier si le test est effectué pendant la phase précoce de l'infection, lorsque la charge virale est encore faible. Les résultats sont généralement obtenus dans un délai de 24h. La technique de RT-PCR permet également de séquencer le génome viral et ainsi de détecter les mutations, responsables des différents variants circulants.

- Tests antigéniques

Les tests antigéniques pour le dépistage du SARS-CoV-2 ont été introduits progressivement à partir de fin 2020, après approbation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Ils ont été intégrés dans les protocoles de dépistage, notamment pour les populations à risque et dans les situations nécessitant une réponse rapide, comme les établissements de santé ou les écoles afin de limiter la propagation de l'épidémie.

Ces tests sont réalisables par des professionnels de santé suivants : médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme, masseur kinésithérapeute, infirmier. Les tests doivent être effectués dans les 4 jours au plus tard, suivant l'apparition des symptômes. Les tests antigéniques reposent sur la détection des protéines virales du SARS-CoV-2 au moyen d'un prélèvement nasopharyngé afin d'en extraire les protéines virales (antigènes). Si le virus est présent dans l'échantillon, les antigènes du virus réagissent avec les anticorps spécifiques présents sur la bandelette du test, provoquant l'apparition d'une bande colorée dans un délai rapide (15 min environ).

- Autotests

Les autotests du SARS-CoV-2 sont des dispositifs utilisables depuis 2021 et vendus en pharmacie. Ils sont conçus pour offrir une solution de dépistage pratique, notamment pour les personnes asymptomatiques, en réalisant soi-même le test à domicile. L'utilisateur réalise un prélèvement biologique sur lui à l'aide d'un écouvillon nasal. L'échantillon prélevé est traité à l'aide d'une solution spécifique fournie dans le kit de test. Cette solution peut aider à libérer les virus ou les protéines virales présentes dans l'échantillon. L'utilisateur applique ensuite l'échantillon traité sur une bandelette réactive selon les instructions fournies dans le kit.

Si le virus est présent dans l'échantillon, les antigènes du virus réagissent avec les anticorps spécifiques présents sur la bandelette du test, provoquant l'apparition d'une bande colorée dans un délai rapide (15 min environ).

Il est important de suivre attentivement les instructions fournies avec le test et de consulter un professionnel de la santé en cas de doute ou de résultat positif pour obtenir des conseils appropriés sur la prise en charge de la maladie.

Alors que l'ANSM se concentre sur le volet réglementaire et sécuritaire des produits de santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) a quant à elle un rôle dans l'organisation

des soins et l'élaboration de recommandations sanitaires. Concernant les autotests, c'est la HAS qui impose qu'ils aient une sensibilité supérieure à 80% et une spécificité supérieure à 99%. Cependant, le prélèvement étant réalisé par la personne elle-même et non pas par un professionnel de santé, l'écouillon est plutôt nasal que nasopharyngé car il est introduit de manière moins profonde. Il existe donc un risque de faux négatifs (personne testée négative alors qu'elle est porteuse du virus).

G. L'apparition des vaccins dans la lutte contre le virus

Dans les premières phases de la pandémie, les efforts de recherche n'ont pas permis d'identifier des traitements médicamenteux capables de limiter la transmission du virus ou d'offrir une prise en charge thérapeutique ciblée. Parmi les rares options ayant démontré une efficacité, la dexaméthasone a permis de réduire la mortalité des patients en association à une oxygénothérapie. Toutefois, ce traitement est curatif et n'intervient qu'à un stade avancé de la maladie. Afin d'agir plus en amont et ainsi limiter la propagation virale, de nombreux programmes de recherche se sont orientés vers le développement de vaccins. Grâce à des efforts intensifs en recherche et développement et à une accélération des procédures réglementaires, plusieurs vaccins ont pu être mis sur le marché dans des délais exceptionnellement courts.

Différents types de vaccins⁴⁵ ont été développés pour lutter contre le SARS-CoV-2 :

- Les vaccins à ARN messager (Pfizer-BioNTech, Moderna) : ils reposent sur une technique innovante qui consiste à injecter dans l'organisme non pas le virus vivant ou inactivé mais un fragment d'ARN messager. Au niveau du site d'injection, celui-ci déclenche la fabrication de la protéine Spike du virus du SARS-CoV-2. Cette protéine est reconnue comme étrangère par le système immunitaire, ce qui déclenche une réponse immunitaire : les cellules immunitaires produisent des anticorps et activent des lymphocytes capables de reconnaître et de détruire le virus si l'organisme venait à être exposé au SARS-CoV-2 dans le futur. L'ARNm est quant à lui éliminé après avoir rempli son rôle. Cette technologie offre une grande flexibilité pour adapter rapidement les vaccins à d'éventuelles mutations du virus.

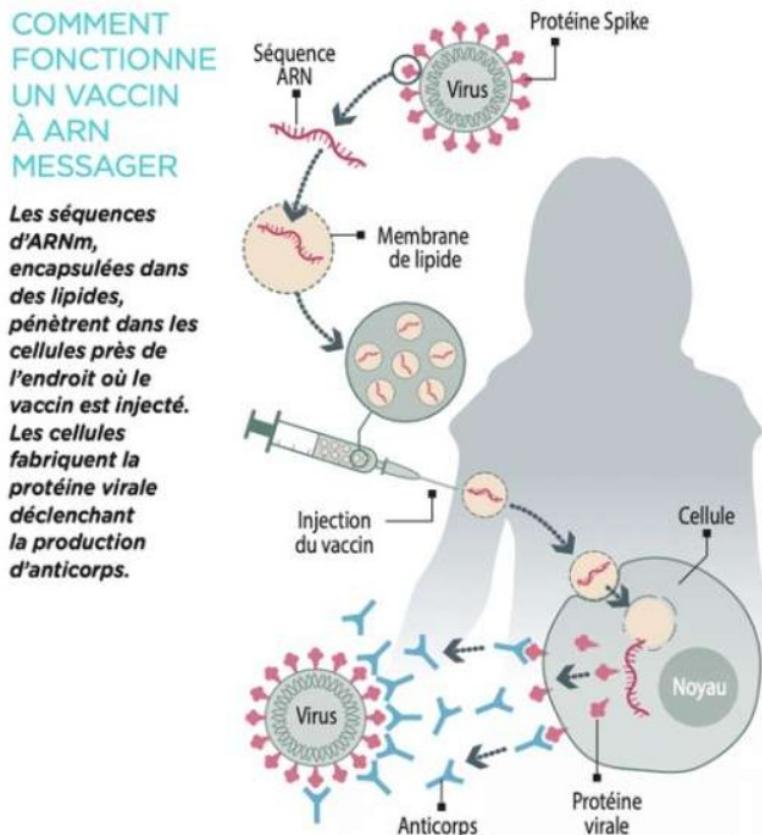


Figure 9 : Fonctionnement d'un vaccin à ARNm⁴⁶

- Les vaccins à vecteur viral (AstraZeneca, Janssen) : un virus inoffensif (souvent un adénovirus) qui ne peut pas se répliquer est utilisé pour transporter le matériel génétique du SARS-CoV2, fabriquant la protéine S qui enclenchera une réponse immunitaire et permettra la reconnaissance et la neutralisation du virus en cas d'infection future.
- Les vaccins inactivés (Valneva), reposent sur l'introduction du virus entier ou d'une partie de virus préalablement rendu inoffensif afin de déclencher une réponse immunitaire en cas d'infection : le vaccin contient notamment des nanoparticules de glycoprotéines Spike, qui sont les éléments clés reconnus par le système immunitaire pour déclencher une réponse protectrice. L'entreprise nantaise de produits pharmaceutiques a demandé le retrait de l'autorisation de mise sur le marché en 2023 dû au recul de la pandémie de SARS-CoV-2.
- Enfin, il existe aussi les vaccins à protéine recombinante (Novavax, Sanofi Pasteur) qui utilise une version purifiée de la protéine S du SARS-CoV-2 associée à un adjuvant, substance qui aide à renforcer les réponses immunitaires au vaccin. Contrairement aux vaccins à ARN ou à vecteur viral, les vaccins à

protéine recombinante ne font pas produire la protéine par nos cellules : elle est directement injectée. Ces vaccins sont arrivés beaucoup plus tardivement sur le marché (en décembre 2021) et arrivent donc en 2^e intention de la stratégie vaccinale après les vaccins à ARN.

La campagne de vaccination (Annexe 5) en France débute le 27 décembre 2020 avec pour objectif de vacciner en priorité les populations les plus vulnérables et les plus exposées au virus : les résidents des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ainsi que le personnel de santé sont les premières personnes à bénéficier des doses de vaccin.

Cette campagne a été étendue progressivement pour inclure d'autres groupes prioritaires, tels que les personnes âgées hors EHPAD, les personnes atteintes de comorbidités, les professionnels essentiels et les personnes exposées à un risque accru d'infection. Il est important de noter que la campagne de vaccination en France a été sujette à des ajustements en fonction de la disponibilité des doses de vaccin, des évolutions de la situation épidémiologique et des recommandations des autorités sanitaires. La vaccination est un élément clé de la stratégie de sortie de crise et de retour à une vie plus normale, mais elle est également complémentaire aux autres mesures de prévention et de contrôle de la pandémie, telles que le respect des gestes barrières et les campagnes de dépistage.

Partie 3 : L'impact de la pandémie sur les essais cliniques et leur décentralisation

A. Contexte d'urgence sanitaire

La pandémie de SARS-CoV-2 a profondément bouleversé l'ensemble des systèmes de santé, à la fois au niveau de la pratique médicale mais également au niveau de la recherche clinique.

En effet, près de 85 %⁴⁷ des projets de recherche ont été suspendus ou retardés, principalement à cause des restrictions sanitaires, de la fermeture partielle des hôpitaux et de la réticence des patients à se déplacer. Les essais cliniques impliquant des populations vulnérables ou nécessitant des visites physiques dans les centres de recherche ont ainsi été particulièrement touchés mais de manière générale, c'est le recrutement de patients pour les études cliniques qui a été très difficile à cette période. D'après le site ClinicalTrials.gov où sont répertoriés l'ensemble des études cliniques, 1052 essais cliniques⁴⁸ ont été suspendus entre le 1^{er} mars 2020 et le 26 avril 2020 dont 905 lié à la pandémie de SARS-CoV-2. Concernant le recrutement de patients dans les essais cliniques, celui-ci a considérablement chuté en 2020 par rapport à 2019 dans le monde entier, avec une baisse de plus de 65% du nombre de nouveaux participants.

		YoY Difference (%) Mar 2020 vs. Mar 2019	YoY Difference (%) Apr 2020 vs. Apr 2019	YoY Difference (%) May 2020 vs. May 2019
All Countries, All TAs	All	-65%	-79%	-74%
Asia	China	-68%	-33%	-47%
	India	-84%	-97%	-95%
	Japan	-44%	-69%	-74%
	South Korea	-61%	-42%	-56%
Europe	France	-68%	-81%	-71%
	Germany	-33%	-77%	-74%
	Italy	-53%	-49%	-58%
	Spain	-68%	-82%	-65%
	United Kingdom	-80%	-95%	-98%
North America	United States	-66%	-83%	-74%

Figure 10 : Impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur le recrutement de nouveaux patients dans les essais cliniques⁴⁹

B. Maintien et adaptation des essais cliniques pendant la pandémie

Face à cette crise, les agences réglementaires comme l'European Medicines Agency (EMA) ont publié de nouvelles directives⁵⁰ pour permettre aux essais de se poursuivre dans des conditions adaptées à la situation sanitaire. L'EMA justifie sa décision par le coté éthique⁵¹ de poursuivre un essai qui a déjà débuté afin de permettre aux patients de bénéficier de nouveaux traitements et améliorer ainsi leur soin. Face à la saturation des hôpitaux, de nombreux pays européens ont restreint l'accès aux établissements de santé aux seules visites jugées urgentes. Les essais portant sur le SARS-CoV-2 ont été considérés comme prioritaires, au profit des autres essais cliniques, sauf ceux pour lesquels une interruption de l'essai clinique risquerait d'avoir un impact significatif sur la prise en charge et la sécurité des patients. Le personnel soignant a ainsi été réaffecté sur ces études cliniques consacrées au SARS-CoV-2 et également au traitement des personnes atteintes par le virus.

De nombreux essais cliniques ont été menés pour lutter contre le virus : en quelques mois, 466 essais cliniques interventionnels ont été recensés⁵² puisqu'en aout 2020, on dénombre 398 essais thérapeutiques, 56 prophylactiques et 5 mixtes. Au niveau national, 38 essais interventionnels ont été recensés, dont 31 thérapeutiques, 2 prophylactiques et 3 mixtes.

Les essais menés sont à visée curative avec des essais cliniques sur des médicaments : on constatera finalement que ceux-ci n'ont pas eu le succès espéré car aucun médicament n'est apparu comme véritable remède contre le SARS-CoV-2. Les autres essais mis en place sont à visée préventive avec le développement de plusieurs vaccins afin d'immuniser la population. Ces vaccins ont bénéficié d'une Autorisation de Mise sur le Marché Conditionnelle (AMMC)⁵³. Cette autorisation est utilisée en cas d'urgence sanitaire pour permettre une mise à disposition rapide, tout en garantissant la sécurité et l'efficacité du vaccin. En temps normal, les laboratoires soumettent un dossier complet d'autorisation de mise sur le marché (AMM) une fois que toutes les données cliniques, précliniques et de fabrication sont disponibles. Dans ce contexte sanitaire, l'évaluation des données par les Autorités de Santé se fait en « rolling review » c'est-à-dire au fur et à mesure de leur collecte.

PROCESSUS D'ÉVALUATION ET D'AUTORISATION D'UN VACCIN COVID-19 À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

█ Recherche & développement
█ Évaluation classique
█ Évaluation continue des données "Rolling review"

* Essais en laboratoire et chez l'animal

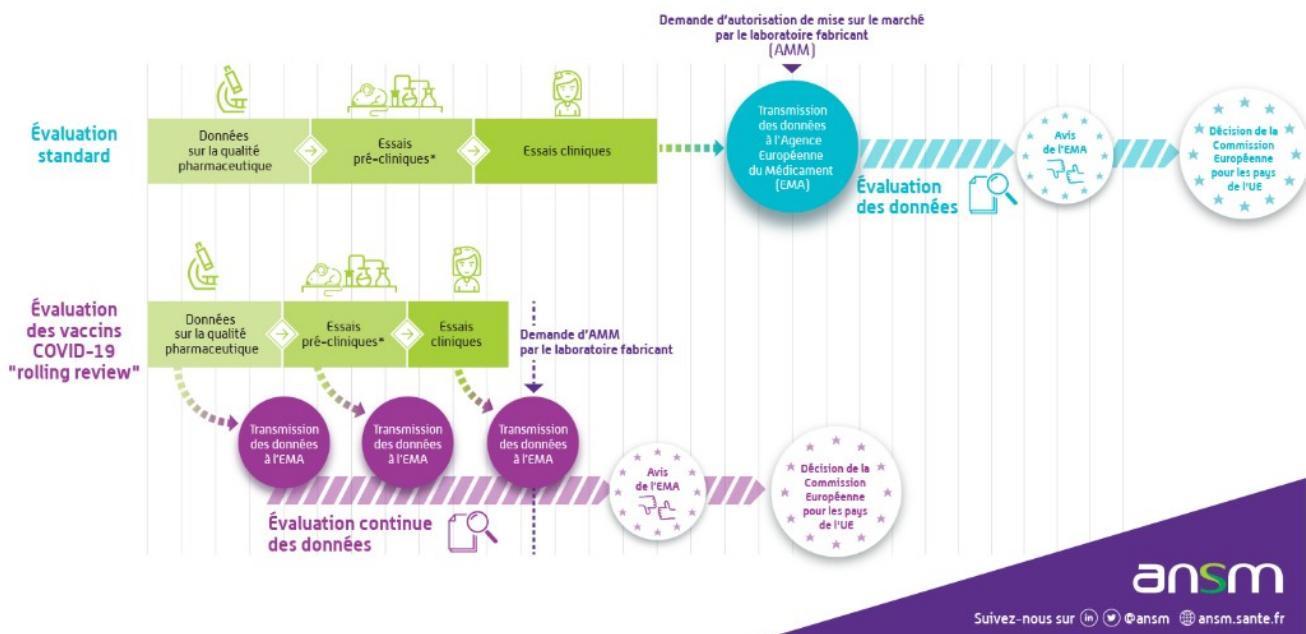


Figure 11 : Processus d'évaluation et d'autorisation d'un vaccin SARS-CoV-2 à l'échelle européenne

C. Etat des lieux en France au niveau de la santé digitale

En 2019, un rapport national a dressé un constat sévère sur l'état du numérique en santé en France. Le système souffrait d'un manque de coordination entre les professionnels de santé, dû à des services numériques peu interopérables et d'un secteur trop peu informatisé. Quant aux patients, ils étaient souvent réduits à un rôle de spectateurs, sans réel contrôle sur leur prise en charge médicale.

Ce diagnostic alarmant a servi de point de départ à la feuille de route du numérique en santé entre 2019 et 2022⁵⁴. L'objectif était de passer d'un fonctionnement désorganisé à une dynamique collective, en mobilisant les différents acteurs (professionnels de santé, industries, patients) pour bâtir une santé connectée plus éthique, interopérable et centrée sur le patient. Cette transition, pilotée notamment par l'Agence du Numérique en Santé (ANS), se poursuit au travers de la feuille de route nationale 2023-2027. Elle a pour but de faciliter la coordination entre les acteurs médicaux et réduire les inégalités territoriales. Ces feuilles de route sont également renforcées par France 2030⁵⁵, le plan d'investissement stratégique lancé par le gouvernement français en 2021. Son objectif est de préparer la France aux

grands défis technologiques, industriels et écologiques des prochaines décennies, en misant sur l'innovation, la souveraineté et la transition énergétique. Dans le cadre du plan France 2030, le secteur de la santé occupe une place stratégique, avec une ambition claire : renforcer la souveraineté sanitaire de la France, accélérer l'innovation biomédicale et moderniser la recherche clinique. Cela passe notamment par un budget de 81 millions d'euros consacré à la formation de l'ensemble des acteurs de la filière santé numérique et 50 millions d'euros d'aides à l'innovation ciblées sur les nouveaux usages numériques en santé.

D. Positionnement de la France au niveau international

Au niveau international, la France occupe une position contrastée³ dans le domaine de la recherche clinique. Elle est reconnue pour son excellence scientifique et ses infrastructures médicales et reste un acteur majeur en Europe, notamment dans les domaines comme l'oncologie ou les maladies rares. Elle occupe la première place européenne pour les études à promotion académique, ce qui témoigne d'un fort engagement des institutions publiques et universitaires.

Cependant, concernant les essais à promotion industrielle, la France recule. Des pays comme l'Espagne, le Royaume-Uni et les États-Unis ont su adapter leurs systèmes pour offrir plus de souplesse, des délais d'autorisation plus courts de la part des autorités de santé et une meilleure réactivité dans l'ouverture des sites dédiés aux études cliniques. L'Espagne, par exemple, participe à 14 % des essais cliniques mondiaux et s'est imposée comme leader européen grâce à une stratégie proactive et des procédures accélérées. La France souffre encore de lourdes administrations et d'un cadre réglementaire jugé trop rigide, ce qui freine l'attractivité pour les industriels. Pour retrouver son leadership, des réformes sont nécessaires : simplification des procédures, accélération des autorisations réglementaires par les Autorités de Santé, développement des pratiques décentralisées.

E. Essais cliniques traditionnels avant la pandémie

Avant la pandémie, les essais cliniques suivaient une organisation marquée par une forte dépendance au papier ce qui influençait chaque étape du processus : conception du protocole, recueil du consentement du patient, suivi des visites, saisie des données... Cette dépendance au papier engendre plusieurs conséquences.

D'abord, elle ralentit considérablement les processus : chaque étape nécessite une manipulation physique, des envois postaux ou des scans, ce qui allonge les délais de mise en œuvre, de monitoring et d'analyse. Ensuite, elle augmente les risques d'erreurs humaines : doublons, oublis, mauvaise lisibilité ou perte de documents. Cela peut compromettre la qualité des données et la conformité réglementaire. Sur le plan budgétaire, le papier génère des coûts non négligeables : impression, stockage, archivage (les dossiers médicaux, consentements et formulaires de suivi doivent être conservés sur site, parfois pendant des années, selon les exigences réglementaires). À l'échelle d'un essai multicentrique, ces coûts deviennent significatifs. En matière de sécurité, le papier est vulnérable : il peut être perdu, endommagé, interchangé ou consulté sans traçabilité, contrairement aux systèmes numériques sécurisés.

Lorsqu'un patient était inclus dans une étude, toutes les informations le concernant (données démographiques, antécédents médicaux, résultats d'examens, effets indésirables) étaient retranscrites à la main sur des formulaires appelés CRF (Case Report Forms). Ces documents étaient souvent volumineux, remplis par les investigateurs lors de chaque visite, puis vérifiés manuellement par des attachés de recherche clinique (ARC) qui se déplaçaient sur site pour contrôler la qualité et la conformité des données. Chaque correction ou modification devait être justifiée, datée et signée, ce qui alourdissait considérablement la gestion documentaire.

Les visites sur place étaient au cœur du protocole : les patients devaient se rendre régulièrement dans les centres investigateurs pour des examens cliniques, des prélèvements biologiques, des entretiens ou des évaluations en lien avec leur pathologie. Ces déplacements étaient parfois contraignants, surtout pour les personnes âgées, les patients vivant en zone rurale, ceux souffrant de pathologies invalidantes ou avec des contraintes personnelles (mobilité, emploi, charge familiale) les empêchant de participer. De plus, les centres de recherche devaient mobiliser du

personnel médical, des salles dédiées, et des équipements spécifiques pour chaque visite, ce qui représentait une charge organisationnelle importante.

Les échanges entre les professionnels de santé impliqués dans l'essai étaient eux aussi très fragmentés. Les investigateurs communiquaient avec les promoteurs ou les CRO par téléphone, fax ou e-mail, souvent sans plateforme centralisée pour suivre l'évolution de l'étude en temps réel. Les rapports d'événements indésirables, les demandes de clarification ou les ajustements de protocole circulaient sous forme de documents PDF ou de courriers, ce qui entraînait des délais de traitement parfois longs et une traçabilité imparfaite.

Cette dépendance au papier et à la présence physique ralentissait les essais cliniques. Elle augmentait les risques d'erreurs, de traçabilité incertaine et de pertes de données. Elle limitait aussi la capacité à inclure des patients et à réagir rapidement aux imprévus. C'est dans ce contexte que la digitalisation s'est développée, la pandémie étant juste venue accélérer ce processus.

F. L'émergence des essais cliniques décentralisés

Avec les restrictions de déplacement liées à la pandémie de SARS-CoV-2, le concept des essais cliniques décentralisés a commencé à se développer. Selon la définition donnée par l'EMA, les essais décentralisés désignent des protocoles dans lesquels tout ou une partie des procédures habituellement réalisées sur site (hôpital, clinique, site de recherche) est effectuée à distance, grâce à des technologies qui diffèrent des essais cliniques traditionnels. Il existe différents degrés de décentralisation :

- Les essais cliniques hybrides qui intègrent à la fois des éléments décentralisés et basés sur le site de recherche. Certaines visites impliquent la présence du participant sur site et d'autres peuvent être réalisées à distance au domicile des patients. Ce format repose largement sur l'usage de technologies numériques permettant la collecte de données, le suivi des participants et la réalisation d'activités liées au protocole de l'étude sans déplacement systématique.

- Les essais cliniques entièrement décentralisés qui représentent une alternative plus radicale dans laquelle la totalité de l'étude est effectuée en dehors du site de recherche. Ces activités peuvent se dérouler au domicile du participant ou dans des structures de soins de proximité adaptées. Ces essais reposent sur des outils numériques tels que l'utilisation de consentements électroniques, d'outils digitaux permettant la collecte de données à distance. Cet essor du numérique dans les essais cliniques s'accompagne de défis majeurs, notamment la nécessité de concilier l'innovation technologique avec les exigences scientifiques. Il impose également de clarifier les garanties à apporter en matière d'éthique, de protection des données personnelles et d'équité d'accès aux études cliniques. Enfin, il soulève la question de la durabilité de ces transformations, et de leur intégration pérenne dans les pratiques de recherche au-delà du contexte exceptionnel lié à la crise du SARS-CoV-2.

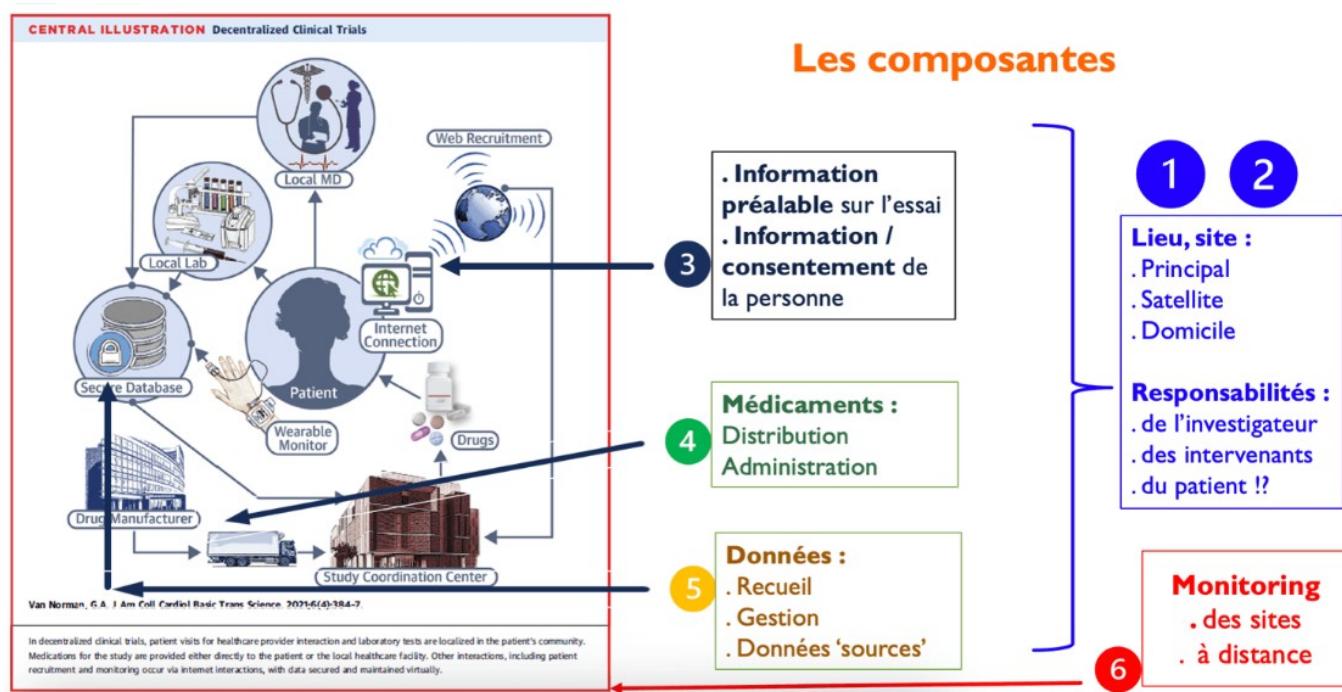


Figure 12 : Les différentes composantes des essais cliniques décentralisés⁵⁶

G. Les solutions digitales

La décentralisation des essais cliniques est basée sur l'utilisation de solutions digitales utilisables par le patient en dehors du site de recherche. Cela inclut notamment :

- La téléconsultation ou télémédecine⁵⁷: c'est une pratique médicale à distance utilisée pour établir un diagnostic, assurer un suivi médical, prescrire des produits de santé. Il existe différents sous types de télémédecine : la téléconsultation, la télésurveillance, la téléexpertise, la téléassistance et la régulation médicale. Le patient et le médecin interagissent à distance pour permettre le suivi de l'étude clinique. Cela peut être au moyen d'un appel téléphonique, d'un mail, d'une vidéo... Généralement cette communication se fait via une plateforme dédiée, accessible par ordinateur, tablette ou téléphone. Elle comporte une interface patient lui permettant de se connecter de manière sécurisée à l'aide d'un identifiant utilisateur et un mot de passe. Grâce à cette plateforme, des résultats d'analyse peuvent être transmis au patient dans le cadre du suivi de l'étude.
- Le consentement : c'est un document primordial pour pouvoir débuter un essai clinique. Dans le cadre d'un essai traditionnel, le document de consentement est un formulaire écrit remis au participant, qui formalise son accord libre et volontaire à prendre part à la recherche. Ce document accompagne la note d'information expliquant les objectifs de l'étude, les modalités de participation, les bénéfices attendus, les risques potentiels, les alternatives médicales et les droits du participant. La signature du document de consentement atteste que le participant a reçu une information complète, qu'il a eu l'occasion de poser ses éventuelles questions au médecin investigateur et qu'il accepte de participer en toute connaissance de cause. À tout moment, le participant peut retirer son consentement et ce sans justification. On parle alors de consentement libre et éclairé. Ce consentement est obligatoire avant toute inclusion dans l'essai et constitue une garantie éthique et légale de la protection des personnes impliquées dans la recherche.

Lors de la pandémie, des adaptations sur le recueil du consentement ont été formulées par les autorités. En effet, les restrictions d'accès aux établissements de santé et la réticence des patients à se déplacer pour signer le formulaire de

consentement ont contraint les autorités à trouver des solutions alternatives. Dans le cas où les participants déjà inclus doivent reconsentir (dans le cas d'un amendement par exemple), l'EMA⁵⁰ autorise pour les situations d'urgence liées à la pandémie ou à des enjeux de sécurité :

- Contact par téléphone ou visioconférence
- Recueil du consentement oral, documenté dans le dossier médical
- Confirmation par email
- Transmission du document d'information et du formulaire de consentement mis à jour par email, courrier ou messagerie avant recueil du consentement.

Dans le cadre du développement des essais cliniques décentralisés, on parle de consentement électronique ou e-consent⁵⁸. Cette modalité repose sur l'utilisation d'outils interactifs tels que du texte, des vidéos explicatives ou encore des graphiques, des audio pour transmettre l'information liée à l'étude. Par leur variété, ces outils permettent d'améliorer la compréhension et l'autonomie du participant par rapport à la lecture seule d'un texte uniquement. Une fois l'information sur l'étude reçue et lue à son rythme, le participant formalise son accord via des interfaces numériques sécurisées (signature électronique) sans avoir à se déplacer physiquement dans un centre investigator. Toutefois, sa mise en œuvre doit respecter les principes fondamentaux du consentement éclairé, garantir la traçabilité des échanges et offrir la possibilité d'un contact humain avec un professionnel de santé en cas de besoin.

- Les questionnaires numériques ou ePRO⁵⁹ (electronic Patient Reported Outcome) sont des questionnaires remplis par le participant au cours de l'essai clinique généralement via un smartphone, une tablette ou un ordinateur. Ils permettent aux participants de renseigner directement, via des interfaces numériques sécurisées, des données subjectives telles que leurs symptômes, leur qualité de vie, ou les effets secondaires ressentis au cours de l'étude. Contrairement aux paramètres cliniques et biologiques mesurés par l'équipe investigator, les ePRO capturent l'expérience réelle vécue du patient, augmentant ainsi la qualité des données. Cela offre un suivi plus personnalisé au participant et améliore son engagement vis-à-vis de l'étude.

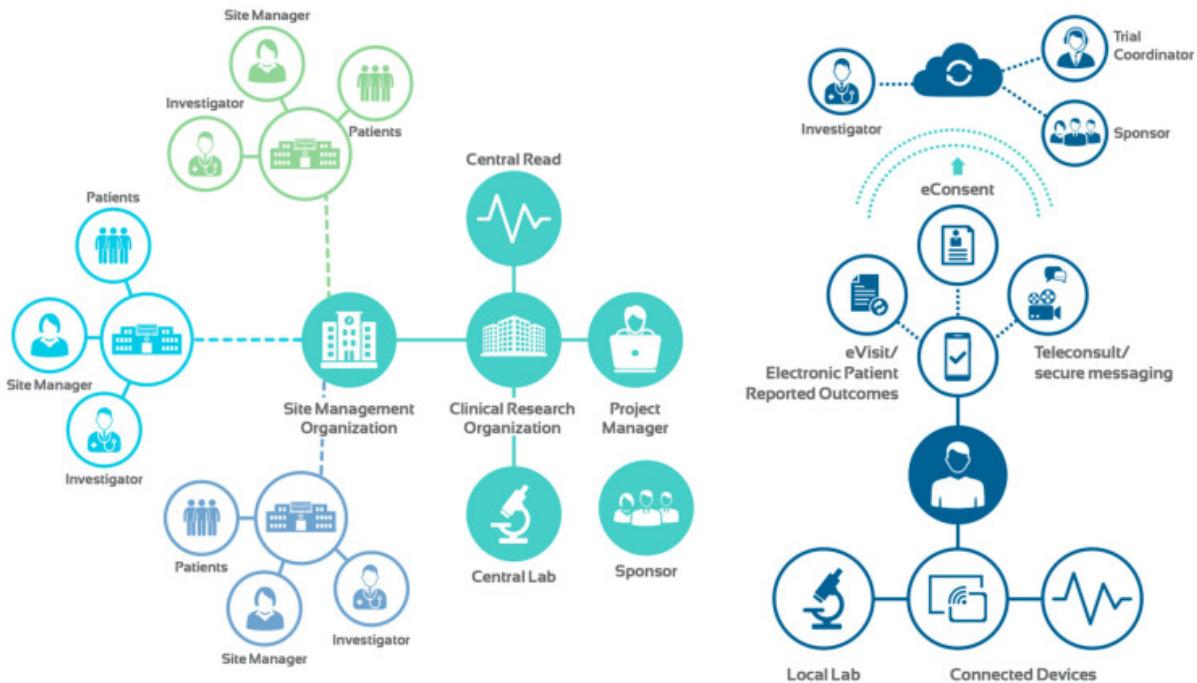


Figure 13 : Comparaison des essais traditionnels versus essais cliniques décentralisés avec une digitalisation renforcée⁶⁰

H. Les soins à domicile : « direct to patient »

Les soins à domicile ou home nursing sont une partie essentielle de la décentralisation des essais cliniques. Il s'agit de la réalisation de soins infirmiers directement au domicile des participants. Cette pratique permet de transférer certaines activités traditionnellement effectuées dans les centres investigateurs telles que les prélèvements biologiques, les administrations de traitements, les évaluations cliniques vers le lieu de vie du patient. Les soins sont assurés par des infirmiers spécialement formés aux protocoles de recherche, garantissant la qualité, la traçabilité et la conformité des actes réalisés. Elle améliore ainsi l'accessibilité des essais cliniques pour les personnes habitant dans des zones géographiques isolées ou à mobilité réduite. Il nécessite toutefois une coordination rigoureuse entre les équipes de recherche et les prestataires de soins à domicile afin d'assurer la sécurité des participants et le respect des exigences réglementaires.

Lors de la pandémie, les autorités sanitaires ont fait preuve de souplesse réglementaire durant cette période exceptionnelle. En France, les Comités de Protection des Personnes (CPP) et l'ANSM⁶¹ ont accepté des modifications substantielles des protocoles, incluant le home nursing, à condition que la sécurité

des participants soit assurée et que les actes soient réalisés par des professionnels formés. Des prestataires spécialisés ont été mobilisés pour organiser les visites à domicile dans le respect des gestes barrières, avec des équipements de protection individuelle et des procédures de traçabilité renforcées.

I. Les bénéfices des essais cliniques décentralisés

a) Pour les patients

Du point de vue du patient, les essais cliniques décentralisés offrent de nombreux avantages significatifs qui améliorent l'expérience de participation à la recherche.

Tout d'abord, en terme d'accessibilité : en permettant la réalisation de certaines procédures directement à domicile ou dans des centres de proximité, les contraintes liées aux déplacements fréquents vers les centres investigateurs sont diminuées, ce qui est particulièrement bénéfique pour les personnes vivant en zones rurales, à mobilité réduite ou ayant des obligations professionnelles ou familiales. Environ 70%⁶² des patients vivent à plus de 2h de route du centre de recherche le plus proche, ce qui est un facteur important dans leur participation ou non à une étude clinique.

Sur le plan financier, les essais décentralisés présentent l'avantage de diminuer les dépenses car les patients n'ont pas de frais à avancer, notamment en ce qui concerne les déplacements jusqu'au centre de recherche.

Les essais décentralisés favorisent également une plus grande flexibilité dans le suivi de l'étude. Grâce à des outils numériques tels que les ePRO ou la téléconsultation, les patients peuvent interagir avec les équipes de recherche sans bouleverser leur quotidien, tout en restant étroitement encadrés. Cette approche contribue à renforcer leur engagement et leur adhésion thérapeutique en améliorant le confort et leur qualité de vie.

b) Pour les promoteurs

Du point de vue des promoteurs, les essais cliniques décentralisés représentent une avancée stratégique majeure, tant sur le plan opérationnel qu'économique.

En premier lieu, ils permettent une accélération du recrutement des participants, en élargissant le périmètre géographique et en réduisant les barrières logistiques qui freinent souvent l'inclusion. Cette capacité à atteindre des populations plus diverses et plus éloignées améliore la représentativité des études et renforce la validité des résultats. Les essais décentralisés offrent une expérience plus souple et moins contraignante pour les patients, ce qui se traduit par une meilleure adhésion au protocole et une réduction des abandons en cours d'étude. Cela contribue directement à la qualité des données. Par ailleurs, la digitalisation des processus, via les ePRO, la téléconsultation ou les dispositifs connectés, permet une collecte de données en temps réel, plus précise et plus facilement exploitable, tout en réduisant les erreurs de saisie.

D'un point de vue économique, les essais décentralisés peuvent engendrer une réduction significative des coûts logistiques, notamment en limitant les déplacements, les hébergements et les infrastructures physiques. Enfin, dans un contexte de compétition internationale, la capacité à proposer des protocoles plus souples et centrés sur le patient constitue un avantage concurrentiel pour les promoteurs, ce qui renforce leur attractivité.

c) Pour les investigateurs

Du point de vue des investigateurs, les essais décentralisés permettent une optimisation des ressources humaines, grâce à un gain de temps et à la diminution de la charge de travail. L'investigateur peut ainsi se concentrer sur ses patients tout en ayant un certain confort, comme avec la téléconsultation, tout en assurant un suivi régulier avec eux à distance.

J. Le cadre réglementaire : un défi majeur pour la décentralisation

Le cadre réglementaire des essais cliniques en France, historiquement conçu autour d'une logique de présentiel, constitue le principe obstacle à la mise en œuvre de modèles décentralisés. En effet, les textes régissant les essais cliniques reposent sur des interactions physiques entre le participant et l'investigateur : inclusion sur site, remise en main propre des documents d'information, signature manuscrite du consentement, visites de suivi dans le centre de recherche.

Avec l'arrivée de la pandémie, les choses se sont accélérées. Face à l'impossibilité de se déplacer sur site, les autorités européennes ont publié dès mars 2020 des recommandations exceptionnelles autorisant le recueil du consentement à distance, y compris par voie électronique ou verbalement, dans des conditions encadrées. Ces dispositions ont été relayées par les autorités françaises qui ont toléré des modalités alternatives : transmission des documents par email, signature différée, documentation du consentement oral dans le dossier médical, recours à des plateformes sécurisées. Pour la première fois, le consentement électronique est devenu une pratique testée à grande échelle.

Depuis, le cadre réglementaire évolue vers une reconnaissance plus explicite du consentement électronique. Une phase pilote¹⁶ a été menée en 2024 par la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'ANSM et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) afin d'éclaircir la réglementation sur les essais décentralisés. Elle confirme que le consentement électronique est possible sous réserve de traçabilité et de conformité aux exigences légales. En effet, la réglementation ne précise pas les modalités de délivrance de l'information aux participants d'un l'essai clinique. Les méthodologies de référence élaborées par la CNIL n'interdisent pas non plus le recours au consentement électronique. Elle a d'ailleurs développé une fiche pratique⁶³ décrivant les conditions d'envoi d'une note d'information par voie électronique afin de garantir la sécurité des données (authentification du destinataire, chiffrement des pièces jointes). Au niveau européen, l'EMA précise cependant que des méthodes alternatives⁶⁴ au consentement électronique doivent exister, pour ne pas exclure les patients n'étant pas équipé d'outils digitaux (smartphones, ordinateurs) ou n'étant pas à l'aise avec ces technologies.

En ce qui concerne l'envoi des médicaments expérimentaux, la réglementation ne permet pas aujourd'hui l'envoi direct d'un traitement expérimental depuis la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un centre investigator vers le domicile d'un patient. L'article L.5126-7, du Code de la Santé Publique⁶⁵ (CSP) prévoit que le pharmacien de la PUI délivre les médicaments expérimentaux à l'investigateur ou à d'autres pharmacies hospitalières, mais ne prévoit pas une livraison directe au patient. Aucune disposition ne permet actuellement de mettre en place un système de rétrocéSSION à domicile pour les traitements expérimentaux. En effet, l'article L.5126-7 du CSP limite cette rétrocéSSION à une liste spécifique de médicaments, qui ne comprend pas les médicaments expérimentaux.

K. Le rôle du pharmacien d'officine dans les essais cliniques décentralisés et la délivrance des médicaments : un challenge majeur

Depuis la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) de 2009, les missions du pharmacien d'officine ont connu une évolution progressive vers un rôle plus actif dans le parcours de soins. Cette loi a posé les bases de l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement du patient chronique. L'année 2012 marque le début des entretiens pharmaceutiques, notamment pour les patients sous anticoagulants oraux. À partir de 2017, les pharmaciens ont été autorisés à vacciner contre la grippe, puis contre le SARS-CoV-2 dès 2021, avec une extension à d'autres vaccins⁶⁶ en 2022 (papillomavirus, hépatites, coqueluche...). Pendant la pandémie, le spectre d'action des pharmaciens s'est élargi pour leur permettre de réaliser des tests antigéniques à l'officine. Enfin, la convention nationale pharmaceutique⁶⁷ de 2022 a consolidé ces missions en reconnaissant officiellement le pharmacien comme acteur de prévention, de dépistage, de coordination et de suivi thérapeutique. Cette évolution témoigne d'une transformation profonde du métier, orientée vers une prise en charge globale, proactive et territorialisée du patient.

La relation de confiance qui existe déjà entre le pharmacien et ses patients est un atout dans la mise en place des essais décentralisés. Le pharmacien reste un point de contact accessible pour les patients inclus dans les essais cliniques, notamment en milieu rural ou éloigné des centres de recherche. En ce sens, il pourrait assurer un rôle d'éducation thérapeutique, de vulgarisation du protocole.

En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine pourrait donc tout à fait jouer un rôle majeur dans la mise en place des essais cliniques

décentralisés. Il est déjà un acteur pivot dans la chaîne du médicament, en tant que garant de la qualité, de la traçabilité et de la sécurité des produits de santé.

Dans le cas de la dispensation des médicaments expérimentaux et du suivi à distance de l'essai clinique, le pharmacien pourrait être impliqué dans la dispensation à l'officine. D'autres missions telles que le suivi de l'observance, la déclaration des effets indésirables pourraient lui être confiés. Cependant, le manque de temps ainsi que les contraintes administratives liées à ces activités sont les principaux freins évoqués par les pharmaciens titulaires interrogés face à ces nouvelles missions.

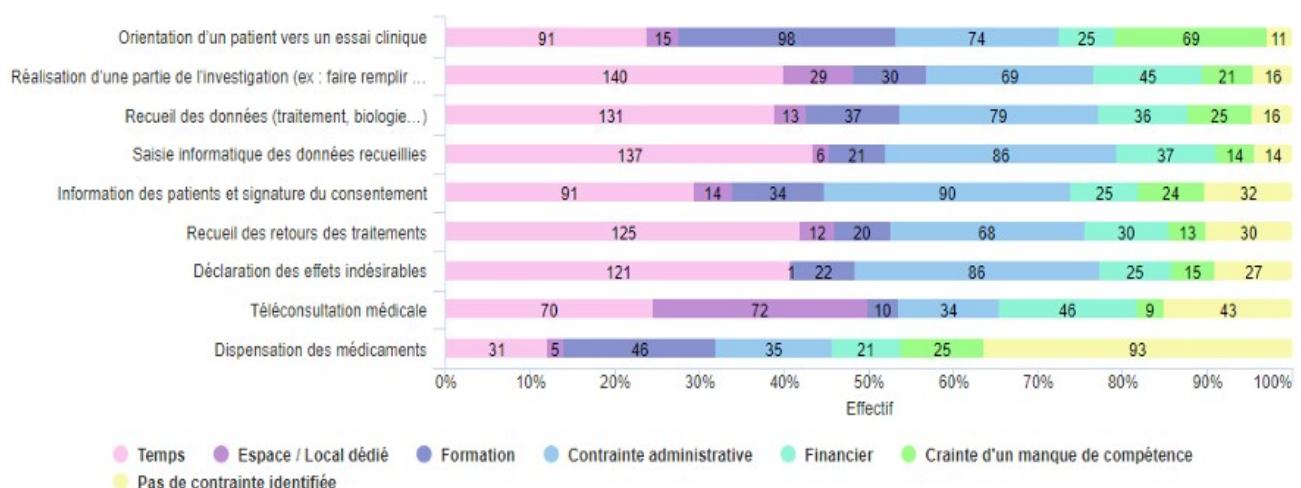


Figure 14 : Graphique à barres empilées représentant le nombre de pharmaciens ayant signalé une contrainte pour chaque nouvelle mission en lien avec la décentralisation⁶⁸

Dans les essais décentralisés, la traçabilité et le stockage des médicaments expérimentaux sont des étapes critiques. A ce titre, le pharmacien pourrait garantir ces étapes, en lien avec les promoteurs et les CRO. Cependant, l'implication du pharmacien dans les essais décentralisés suppose une adaptation des textes réglementaires, notamment en ce qui concerne la dispensation hors site investigator, la responsabilité pharmaceutique, et la gestion des données.

Conclusion

La gestion de la crise du coronavirus en France a révélé les tensions et les inégalités sociales, territoriales et numériques d'un système de santé confronté à une urgence sans précédent. Entre mobilisation massive des professionnels de santé, décisions politiques et adaptations réglementaires, le gouvernement a dû naviguer dans un contexte marqué par l'incertitude sanitaire, forçant le pays à adopter des mesures fortes : confinement, campagnes de tests, accélération de la recherche vaccinale suivi d'un déploiement massif de la vaccination. Ces actions ont permis de contenir les vagues successives de la pandémie et de renforcer les capacités de réponse du système de soin. Face à l'urgence sanitaire et aux mesures de confinement, les acteurs de la recherche clinique ont dû rapidement adapter leurs méthodes afin d'assurer la continuité des essais cliniques, tout en garantissant la sécurité des patients et la qualité des données. La pandémie a agi comme un catalyseur brutal mais efficace pour accélérer la transformation numérique du système de santé en France par le développement de la digitalisation des soins et l'évolution des pratiques médicales. Cette transformation numérique dans le domaine de la santé représente une évolution fondamentale du système de soins, visant à améliorer l'efficacité, l'accessibilité et la qualité des soins tout en plaçant le patient au cœur de ce système. Dans ce nouveau paysage de la recherche clinique, le pharmacien d'officine apparaît comme un acteur de proximité incontournable dans le déploiement des essais décentralisés. Grâce à sa position au cœur des territoires, sa relation de confiance avec les patients et son expertise pharmaceutique, il a un rôle clé à jouer dans le suivi et l'accompagnement des participants lors des essais cliniques. Qu'il s'agisse de la dispensation des médicaments expérimentaux, de la surveillance des effets indésirables ou de la transmission sécurisée des données, le pharmacien serait un relais opérationnel entre les promoteurs et les patients, tout en renforçant l'accessibilité à la recherche pour des populations jusqu'alors éloignées des centres de recherche. Cette évolution du rôle officinal, encore en phase d'expérimentation, combinée à l'intégration des nouvelles technologies et au développement de l'intelligence artificielle, ouvre la voie à une recherche clinique plus territorialisée, plus personnalisée et plus intégrée aux parcours de soins.

Annexes

Annexe 1



COVID-19

PORTER UN MASQUE, POUR MIEUX NOUS PROTÉGER



Se laver les mains **avant**
de mettre son masque
et **après** l'avoir retiré



Mettre et enlever
le masque en le prenant
par les lanières



Couvrir le nez
et la bouche



Une fois posé,
ne plus le toucher



Après utilisation, le mettre
dans un sac plastique et le jeter
ou s'il est en tissu, le laver
à 60° pendant 30 min

Le masque est un moyen de protection complémentaire
qui ne remplace pas les gestes barrières

W-0315-D01-2003 - 30 avril 2020



GOUVERNEMENT.FR/INFO-CORONAVIRUS



0 800 130 000
(appel gratuit)

Annexe 2


**MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE L'ACCÈS
AUX SOINS**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

ICI,
**je porte le masque pour me protéger et
protéger les autres face aux virus respiratoires**



**En période épidémique, le port du masque est
FORTEMENT RECOMMANDÉ**

 En présence de personnes fragiles

 Dans les espaces clos

 En cas de symptômes

 Dans les salles d'attente des professionnels et des établissements de santé, pharmacies...

ENSEMBLE, ADOPTONS LES BONS RÉFLEXES

 **LAVONS-NOUS**
régulièrement les mains

 **AÉRONS**
régulièrement les locaux

 **PORTONS UN MASQUE**
dans les lieux de promiscuité et les transports en commun

29/10/2024

INFORMATION CORONAVIRUS

COVID-19

PROTÉGEONS-NOUS LES UNS LES AUTRES

Se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique

Tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir

Se moucher dans un mouchoir à usage unique puis le jeter

Eviter de se toucher le visage

Respecter une distance d'au moins un mètre avec les autres

Saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades

En complément de ces gestes, porter un masque quand la distance d'un mètre ne peut pas être respectée

W-0318-001-2003 - 4 mai 2020

GOUVERNEMENT.FR/INFO-CORONAVIRUS **0 800 130 000**
(appel gratuit)



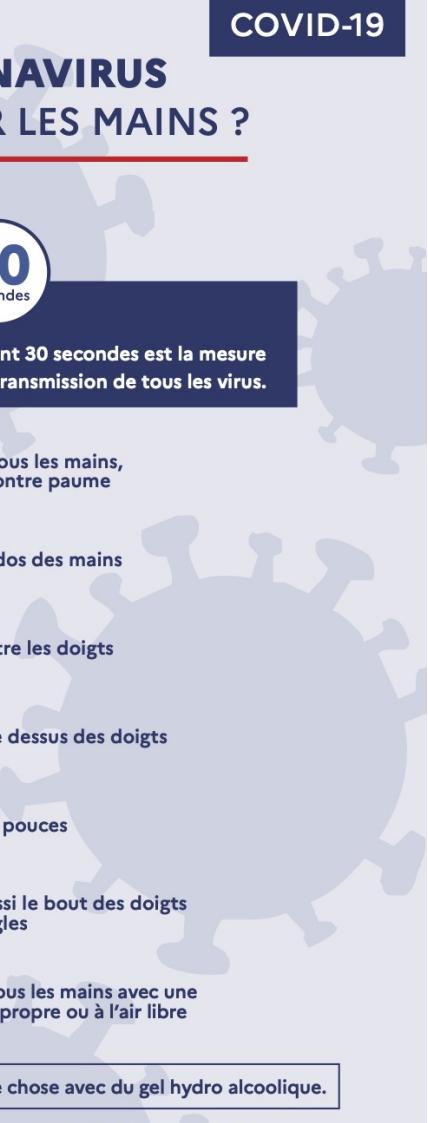
COVID-19

ALERTE CORONAVIRUS

COMMENT SE LAVER LES MAINS ?

 **30** secondes

Se laver les mains à l'eau et au savon pendant 30 secondes est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission de tous les virus.



-  Frottez-vous les mains, paume contre paume
-  Lavez le dos des mains
-  Lavez entre les doigts
-  Frottez le dessus des doigts
-  Lavez les pouces
-  Lavez aussi le bout des doigts et les ongles
-  Séchez-vous les mains avec une serviette propre ou à l'air libre

Si vous n'avez pas d'eau et de savon, faites la même chose avec du gel hydro alcoolique.

 **GOUVERNEMENT.FR/INFO-CORONAVIRUS**
(INFORMATION IN FRENCH)

 **0 800 130 000**
(toll-free)

W0371-0012003 - 27 mars 2020

Annexe 5



Je suis à risque de forme grave de Covid-19, âgé ou immunodéprimé : comment continuer à me protéger ?

COVID-19

Le coronavirus circule toujours. Certaines personnes sont plus à risque de faire une forme grave de Covid-19, en particulier les personnes âgées, immunodéprimées ou atteintes de pathologies à risque. L'immunité décroît plus vite pour certaines de ces populations.

Ainsi, il est donc important de **maintenir l'ensemble des mesures barrières et de stimuler l'immunité**. Ces gestes simples de prévention, adoptés au quotidien, permettent de réduire la transmission des infections virales.

LE PORT DU MASQUE

Face au Covid-19, **il est fortement recommandé de porter un masque quand il y a beaucoup de monde**, en particulier dans les établissements sanitaires et médico-sociaux, les transports en commun, les espaces clos, et aussi en présence de personnes fragiles ou en cas de symptômes. En outre, les chefs d'établissement des établissements et services de santé et médico-sociaux conservent la faculté de rendre obligatoire le port du masque.

Les personnes à risque de forme grave de Covid-19, en échec de vaccination et en capacité de porter un masque FFP2, **peuvent en recevoir gratuitement en pharmacie** sur prescription médicale.



LA DOSE DE RAPPEL

Au fil du temps, l'immunité procurée par les vaccins diminue légèrement tant que l'organisme n'est pas stimulé par la rencontre avec le virus. Elle diminue plus rapidement pour les personnes dont le système immunitaire est fragile, comme les personnes âgées.

Un renouvellement vaccinal est recommandé :

Deux fois par an, au printemps et à l'automne :

- pour les personnes de **80 ans et plus**, les résidents d'**EHPAD et USLD**, les personnes **immunodéprimées** et les personnes à **très haut risque** de forme grave quel que soit leur âge, selon chaque situation individuelle et dans le cadre d'une décision partagée avec l'équipe soignante.

Tous les ans à l'automne :

- pour les personnes de **65 à 79 ans**, les **femmes enceintes**, les personnes à **risque de forme grave** et leur entourage quel que soit leur âge.

Il est recommandé de réaliser cette vaccination avec des vaccins contre le Covid-19 adaptés au variant circulant majoritaire.

OU ME FAIRE VACCINER ?

Les résidents en EHPAD, USLD et résidences autonomies peuvent recevoir leur vaccination directement au sein de leur structure.

Pour recevoir votre vaccination, vous pouvez aussi prendre rendez-vous :

- chez un **professionnel de santé proche de chez vous** (pharmacien, médecin, infirmier, sage-femme, chirurgien-dentiste)
- sur **votre lieu de soin**
- sur www.sante.fr

LES TRAITEMENTS

Il existe aujourd'hui **des traitements** contre le Covid-19, pour les personnes à risque de développer une forme sévère de la maladie :

- **Les traitements curatifs** visent à aider l'organisme à réagir lors d'une infection symptomatique. Ils doivent être pris très rapidement après l'apparition des premiers symptômes.

**Si vous êtes à risque et positif au Covid-19,
parlez-en immédiatement avec
votre médecin traitant et
votre pharmacien d'officine.**

Pour en savoir plus, rendez-vous sur : www.sante.gouv.fr

Bibliographie

- (1) Segondy, M. Les Coronavirus Humains. *Rev Francoph Lab* 2020, 2020 (526), 32–39. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7).
- (2) SRAS. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras> (accessed 2025-08-31).
- (3) MERS-CoV. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov> (accessed 2025-08-31).
- (4) Booklet-Coronavirus-Chap-1-V14_1617966879169-Pdf.Pdf. https://www.chunantes.fr/medias/fichier/booklet-coronavirus-chap-1-v14_1617966879169-pdf?id_fiche=30513&inline=false (accessed 2025-08-31).
- (5) *Activité pédagogique sur la mémoire immunitaire et la vaccination contre le coronavirus — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre*. <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/un-vaccin-contre-la-covid-19> (accessed 2025-08-31).
- (6) Zhang, T.; Wu, Q.; Zhang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology* 2020, 30 (7), 1346–1351.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>.
- (7) COVID-19 : *Identification des espèces animales à l'origine possible de la pandémie* | CNRS. <https://www.cnrs.fr/fr/presse/covid-19-identification-des-espèces-animales-lorigine-possible-de-la-pandémie> (accessed 2025-08-31).
- (8) Rouzioux, C. De l'Origine du SARS-CoV-2 aux risques de zoonoses et de manipulations dangereuses de virus.
- (9) *Symptômes, transmission et traitement (COVID-19)*. Gouvernement du Québec. <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/symptomes-transmission-traitement> (accessed 2025-08-31).
- (10) CSIRO. *How long the virus can survive*. <https://www.csiro.au/en/research/health-medical/diseases/COVID-19-research/how-long-the-virus-can-survive> (accessed 2025-08-31).
- (11) FHPMCO. *Le microbiote intestinal : aussi impliqué dans la Covid ?*. FHP-MCO. <https://www.fhpmco.fr/2021/06/03/le-microbiote-intestinal-aussi-implique-dans-la-covid/> (accessed 2025-09-03).
- (12) Desvaux, É.; Faucher, J.-F. Covid-19 : Aspects Cliniques et Principaux Éléments de Prise En Charge. *Rev Francoph Lab* 2020, 2020 (526), 40–47. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30312-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30312-9).
- (13) *De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique de la perte de l'odorat dans la Covid-19* | La Revue du Praticien.

- https://www.larevuedupraticien.fr/article/de-la-physiopathologie-la-prise-en-charge-therapeutique-de-la-perte-de-lodorat-dans-la (accessed 2025-08-31).
- (14) Guide de rééducation du goût et de l'odorat basée sur mon expérience, Michaël FLICK.
- (15) *Covid-19 : actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave.* <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> (accessed 2025-08-31).
- (16) Admin, B. *SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUË - La SFAR.* Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. <https://sfar.org/syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue/> (accessed 2025-08-31).
- (17) GUIDELINES FOR THE USE OF PULSE OXIMETRY IN MONITORING COVID-19 PATIENTS IN HBIC_Updated-FR.Pdf. https://www.afro.who.int/sites/default/files/Covid-19/Technical%20documents/GUIDELINES%20FOR%20THE%20USE%20OF%20PULSE%20OXIMETRY%20IN%20MONITORING%20COVID-19%20PATIENTS%20IN%20HBIC_Updated-FR.pdf (accessed 2025-08-31).
- (18) Herrmann, J.; Mori, V.; Bates, J. H. T.; Suki, B. Modeling Lung Perfusion Abnormalities to Explain Early COVID-19 Hypoxemia. *Nat Commun* 2020, 11 (1), 4883. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18672-6>.
- (19) Gattinoni, L.; Chiumello, D.; Caironi, P.; Busana, M.; Romitti, F.; Brazzi, L.; Camporota, L. COVID-19 Pneumonia: Different Respiratory Treatments for Different Phenotypes? *Intensive Care Med* 2020, 46 (6), 1099–1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
- (20) Venus, K.; Munshi, L.; Fralick, M. Décubitus Ventral Dans Les Cas d'insuffisance Respiratoire Hypoxémique Liés à La COVID-19. *CMAJ* 2021, 193 (5), E186–E192. <https://doi.org/10.1503/cmaj.201201-f>.
- (21) null, null. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021, 384 (8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- (22) HCSP. *Utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes dans le Covid-19;* Haut Conseil de la Santé Publique: Paris, 2020. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935> (accessed 2025-08-31).
- (23) Cours. https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/2.html (accessed 2025-08-31).
- (24) Émile, C. Covid-19, Anomalies de La Coagulation et Prise En Charge. *Option/Bio* 2022, 33 (645), 17–22. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(22\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(22)00022-8).
- (25) Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed 2025-08-31).

- (26) Question écrite n° 40624. <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/questions/QANR5L15QE40624> (accessed 2025-09-01).
- (27) *Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge.* Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge (accessed 2025-09-01).
- (28) *Apresj20 : Association Covid Long France.* apresj20. <https://www.apresj20.fr> (accessed 2025-09-01).
- (29) *Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2.* <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> (accessed 2025-09-01).
- (30) *Situation de la pandémie de COVID19 N°19 8 juin 2022 Situation globale (Partie 1).* VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/29422-situation-de-la-pandemie-de-covid-19-n-19-8-juin-2022-situation-globale-partie-1.html> (accessed 2025-09-01).
- (31) *Suivi des variants du SARS-CoV-2.* <https://www.who.int/fr/emergencies/overview/tracking-SARS-CoV-2-variants> (accessed 2025-09-03).
- (32) Worobey, M.; Levy, J. I.; Malpica Serrano, L.; Crits-Christoph, A.; Pekar, J. E.; Goldstein, S. A.; Rasmussen, A. L.; Kraemer, M. U. G.; Newman, C.; Koopmans, M. P. G.; Suchard, M. A.; Wertheim, J. O.; Lemey, P.; Robertson, D. L.; Garry, R. F.; Holmes, E. C.; Rambaut, A.; Andersen, K. G. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan Was the Early Epicenter of the COVID-19 Pandemic. *Science* 2022, 377 (6609), 951–959. <https://doi.org/10.1126/science.abp8715>.
- (33) *L'OMS demande des études et des données supplémentaires sur l'origine du virus SARS-CoV-2 et rappelle que toutes les hypothèses restent ouvertes.* <https://www.who.int/fr/news/item/30-03-2021-who-calls-for-further-studies-data-on-origin-of-sars-cov-2-virus-reiterates-that-all-hypotheses-remain-open> (accessed 2025-09-13).
- (34) Crits-Christoph, A.; Levy, J. I.; Pekar, J. E.; Goldstein, S. A.; Singh, R.; Hensel, Z.; Gangavarapu, K.; Rogers, M. B.; Moshiri, N.; Garry, R. F.; Holmes, E. C.; Koopmans, M. P. G.; Lemey, P.; Peacock, T. P.; Popescu, S.; Rambaut, A.; Robertson, D. L.; Suchard, M. A.; Wertheim, J. O.; Rasmussen, A. L.; Andersen, K. G.; Worobey, M.; Débarre, F. Genetic Tracing of Market Wildlife and Viruses at the Epicenter of the COVID-19 Pandemic. *Cell* 2024, 187 (19), 5468–5482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.010>.
- (35) *Le Sars-cov2 circulait probablement en France dès novembre 2019.* Salle de presse de l'Inserm. <https://presse.inserm.fr/breve/le-sars-cov2-circulait-probablement-en-france-des-novembre-2019/> (accessed 2025-09-06).
- (36) *Guide_methodologique_covid-19-20-02-20.Pdf.* https://cdn2.splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/guide_methodologique_covid-19-20-02-20.pdf (accessed 2025-09-07).

- (37) *Tableau de bord COVID-19.* Tableau de bord COVID-19. <https://dashboard.covid19.data.gouv.fr/suivi-indicateurs?location=FRA> (accessed 2025-09-07).
- (38) *Dashboard France.* CovidTracker. <https://covidtracker.fr/france/> (accessed 2025-09-07).
- (39) *Stratégie nationale de déconfinement.* <https://www.info.gouv.fr/discours/11535-strategie-nationale-de-deconfinement> (accessed 2025-09-07).
- (40) *TousAntiCovid, l'application à télécharger pour bloquer l'épidémie | Portail de la Fonction publique.* <https://www.fonction-publique.gouv.fr/files/files/ArchivePortailFP/www.fonction-publique.gouv.fr/tousanticovid-lapplication-a-telecharger-pour-bloquer-lepidemie.html> (accessed 2025-09-07).
- (41) *Covid-19 : un 2e confinement national à compter du 29 octobre minuit | vie-publique.fr.* <https://www.vie-publique.fr/en-bref/276947-covid-19-un-2e-confinement-national-compter-du-29-octobre-minuit> (accessed 2025-09-07).
- (42) *FAQ Masques barrières.* Groupe AFNOR. <https://www.afnor.org/faq-masques-barrieres/> (accessed 2025-09-13).
- (43) *Santé publique : pour un nouveau départ - Leçons de l'épidémie de covid-19 - Rapport.* Sénat. <https://www.senat.fr/rap/r20-199-1/r20-199-1.html> (accessed 2025-09-10).
- (44) *Les gestes barrières pour limiter la transmission des virus saisonniers et du Covid-19.* <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/gestes-barrieres/les-gestes-barrieres-adopter> (accessed 2025-09-10).
- (45) *Quels sont les différents types de vaccins contre la COVID-19 et comment fonctionnent-ils ?* <https://professionnels.vaccination-infoservice.fr/FAQ/Repondre-aux-questions-sur-la-vaccination-COVID/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins-contre-la-COVID-19-et-comment-fonctionnent-ils> (accessed 2025-09-13).
- (46) *La longue histoire des vaccins à ARN messager.* <https://www.larecherche.fr/la-longue-histoire-des-vaccins-%C3%A0-arn-messager> (accessed 2025-09-13).
- (47) *COVID-19: Les impacts sur la recherche clinique | Labtoo.* <https://www.labtoo.com/fr/blog/covid-19-les-impacts-de-la-crise-sur-la-recherche-clinique> (accessed 2025-10-04).
- (48) Asaad, M.; Habibullah, N. K.; Butler, C. E. The Impact of COVID-19 on Clinical Trials. *Annals of Surgery* 2020, 272 (3), e222. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004113>.
- (49) COVID19-Response6.0_Clinical-Trials_2020615_v4.Pdf. https://www.medidata.com/wp-content/uploads/2020/06/COVID19-Response6.0_Clinical-Trials_2020615_v4.pdf (accessed 2025-10-04).

- (50) *Updated document - Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic - Public Health.* https://health.ec.europa.eu/latest-updates/updated-document-guidance-management-clinical-trials-during-covid-19-coronavirus-pandemic-2022-02-10_en (accessed 2025-10-04).
- (51) Pétavy, F. Points to Consider on Implications of Coronavirus Disease (COVID-19) on Methodological Aspects of Ongoing Clinical Trials. 2020.
- (52) Saidani, N.; Noret, M. COVID-19 et Pandémie de Projets de Recherche Clinique. *Med Mal Infect* 2020, 50 (6), S104. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.212>.
- (53) *Dossier thématique - Procédure d'autorisation de mise sur le marché.* ANSM. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins> (accessed 2025-09-13).
- (54) *Fait(s) ! Bilan de la feuille de route du numérique en santé 2019 - 2022.* Agence du Numérique en Santé. <https://esante.gouv.fr/actualites/faits-bilan-de-la-feuille-de-route-du-numerique-en-sante-2019-2022> (accessed 2025-08-04).
- (55) *France 2030 : stratégie d'accélération santé numérique | Direction générale des Entreprises.* <https://www.entreprises.gouv.fr/priorites-et-actions/autonomie-strategique/soutenir-linnovation-dans-les-secteurs-strategiques-10> (accessed 2025-10-05).
- (56) *La digitalisation des essais cliniques - CNCR.* <https://cncr.fr/2023/07/20/la-digitalisation-des-essais-cliniques/> (accessed 2025-09-14).
- (57) *Télésanté : télémédecine (téléconsultation, télésurveillance...).* <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34696> (accessed 2025-09-14).
- (58) *FAQ Consentement Électronique : Essais Cliniques.* <https://milo-healthcare.com/>. <https://milo-healthcare.com/fr/le-consentement-electronique-dans-les-essais-cliniques-les-questions-les-plus-frequentes/> (accessed 2025-09-15).
- (59) *ePRO - Résultats rapportés par le patient.* <https://milo-healthcare.com/>. <https://milo-healthcare.com/fr/epro-resultats-rapportes-par-le-patient/> (accessed 2025-09-15).
- (60) Yaakov, R. A.; Güler, Ö.; Mayhugh, T.; Serena, T. E. Enhancing Patient Centricity and Advancing Innovation in Clinical Research with Virtual Randomized Clinical Trials (vRCTs). *Diagnostics (Basel)* 2021, 11 (2), 151. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020151>.
- (61) *Dossier thématique - COVID-19 - Essais cliniques en cours.* ANSM. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/covid-19-essais-cliniques-en-cours> (accessed 2025-10-08).

- (62) libheros, E. *Les essais cliniques décentralisés*. Blog de libheros | Faciliter l'accès aux soins partout, pour tous. <https://blog.libheros.fr/ecosysteme-actualites/les-essais-cliniques-decentralises> (accessed 2025-10-05).
- (63) *Recherche en santé : comment envoyer une note d'information dématérialisée aux participants ?* <https://www.cnil.fr/fr/recherche-en-sante-comment-envoyer-une-note-dinformation-dematerialisee-aux-participants> (accessed 2025-10-08).
- (64) Recommandations_elements_decentralises_essais_cliniques.Pdf. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations_elements_decentralises_essais_cliniques.pdf (accessed 2025-10-08).
- (65) *Article L5126-7 - Code de la santé publique - Légifrance*. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126064 (accessed 2025-10-09).
- (66) *Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier - Légifrance*. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045638970> (accessed 2025-10-09).
- (67) mrezaig. *Convention Nationale des Pharmaciens 2022 | Évolution des rôles*. Groupe Pasteur Mutualité. <https://www.gpm.fr/convention-nationale-des-pharmacien-2022-evolution-role/> (accessed 2025-10-09).
- (68) Reynaud, C. *Les essais cliniques décentralisés : état des lieux et vision des pharmaciens d'officine*.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : GUILBERT

Prénom : Maxence

Titre de la thèse : La gestion de la crise du coronavirus en France et sa répercussion sur les essais cliniques

Mots-clés : coronavirus, pandémie, confinement, gestes barrière, tests, vaccination, essais décentralisés, digitalisation, santé numérique, rôle du pharmacien

Résumé : La gestion de la crise du coronavirus en France a été marquée par une mobilisation massive des professionnels de santé mais aussi des autorités sanitaires et politiques. Face à l'urgence sanitaire, le gouvernement a instauré des mesures strictes telles que les confinements, couvre-feux tout en accélérant la recherche et la campagne vaccinale. La crise sanitaire a ainsi permis de moderniser certains aspects du système de santé, notamment par le recours à la télémédecine, la digitalisation des soins et l'émergence de nouveaux modèles de recherche clinique comme les essais décentralisés. Cette évolution, encore en phase d'expérimentation, ouvre la voie à une recherche clinique plus accessible et personnalisée.

Membres du jury :

Président : Monsieur Emmanuel Hermann, Maitre de Conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Madame Laurence Lairy, Pharmacien au sein des Laboratoires Servier

Assesseur : Monsieur Valentin Dalinval, Pharmacien titulaire à Blendecques