

***SUIVI DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA
STRATEGIE DE LUTTE CONTRE L'EPIDEMIE DE
COVID-19***

RAPPORT - 8 MAI 2020

Réponses au questionnaire

Commission des Affaires Sociales

DIDIER RAOULT

Question 1 : Quelle évaluation faites-vous du rôle et du fonctionnement du comité scientifique chargé de conseiller le Gouvernement sur la gestion de la crise liée à l'épidémie covid-19 ? Quelles sont les raisons qui vous ont poussé initialement à vous mettre en retrait du comité ?

Continuez-vous de participer aux réunions du comité ? Avez-vous le sentiment que le consensus se dégage aisément sur la plupart des enjeux examinés ou certaines questions ont-elles fait l'objet de divergences notables ?

Je ne suis pas en accord avec le fonctionnement du conseil scientifique car je pense que les décisions n'étaient pas prises sur des données objectives, sur un suivi très régulier de la bibliographie, que la proportion de gens, qui n'étaient pas scientifiques de bon niveau, était trop importante, et que les personnes en capacité de répondre aux questions pratiques, telle que la gestion des tests ne faisaient pas partie du conseil et qu'ils ne connaissent pas les moyens du terrain. Je vous joins une évaluation chiffrée de ma production scientifique comparée à celle de la totalité des membres du conseil afin d'illustrer ce propos (source Clarivate).

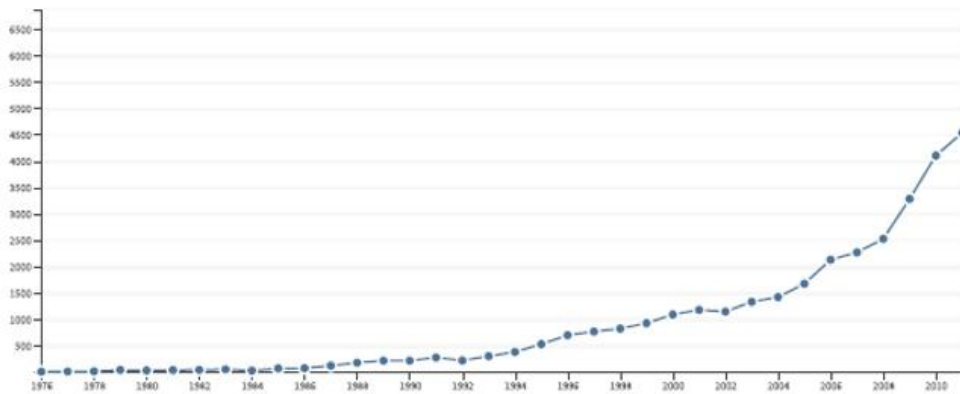
Web of Science

Citation report for 2 737 results from All Databases between 1950 and 2020 Go

You searched for: AU=(DELFRANCO J.F. OR ATLANT DUAULT L. OR BENAMOUZIG D. OR BOUADMA L. OR CAUCHEMEZ S. OR CHAUVIN F. OR DRUAIS PL. OR FONTANET A. OR LINA B. OR MALVY D. OR YAZDANAPANAH Y) ...More

Total Publications 2 737 Analyze	h-index 124 Average citations per item 29,08	Sum of Times Cited 79 601 Without self citations 76 858	Citing articles 61 915 Analyze Without self citations 60 776 Analyze
--	--	---	--

Sum of Times Cited per Year



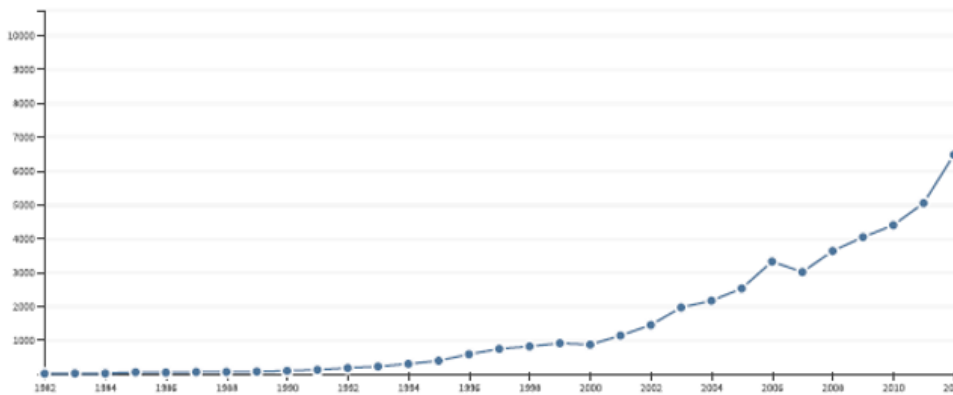
Web of Science

Citation report for 3 130 results from All Databases between 1950 and 2020 Go

You searched for: AU=(RAOULT D) ...More

Total Publications 3 130 Analyze	h-index 142 Average citations per item 34,5	Sum of Times Cited 107 984 Without self citations 84 802	Citing articles 46 636 Analyze Without self citations 44 023 Analyze
--	---	--	--

Sum of Times Cited per Year



Ce conseil scientifique est un dérivé du conseil reacting de l'INSERM, avec quelques représentants de l'Institut Pasteur qui ne représentent pas réellement les experts les plus performants dans le domaine des maladies transmissibles, dont le listing est facile à identifier sur le site ExpertScape communicable disease que je vous joins.



Pick Topic > Review Topic > List Experts

Expertise in Communicable Diseases:

Worldwide	France
<input checked="" type="checkbox"/> Raoult, D	<input checked="" type="checkbox"/> Raoult, D
<input checked="" type="checkbox"/> Zumla, A	<input checked="" type="checkbox"/> Daszak, P
<input type="checkbox"/> Memish, Z	<input type="checkbox"/> Gautret, P
<input type="checkbox"/> Daszak, P	<input type="checkbox"/> Casanova, J-L
<input type="checkbox"/> Gautret, P	<input type="checkbox"/> Drancourt, M
<input type="checkbox"/> Altizer, Sonia	<input type="checkbox"/> Parola, P
<input type="checkbox"/> Hotez, Peter	<input type="checkbox"/> Fournier, P-E
<input type="checkbox"/> Metcalf, C J	<input type="checkbox"/> Brouqui, P
<input type="checkbox"/> Netea, M	<input type="checkbox"/> Karesh, W
<input type="checkbox"/> Casanova, J-L	<input type="checkbox"/> Alizon, Samuel

Ni dans le domaine des Coronavirus que je vous joins.



Pick Topic Review Topic List Experts

Expertise in Coronavirus: France

- Millet, Jean
- Decroly, E
- Tortorici, M Alejandra
- Van Kerkhove, M
- Gautret, P
- Verheije, M H
- Canard, B
- Imbert, Isabelle
- Charrel, R
- Subissi, Lorenzo
- Colson, Philippe
- Ferron, François
- Raoult, Didier

Par ailleurs, il s'agit plus de gens ayant en commun l'habitude de travailler sur le thérapeutique d'infections chroniques, comme le SIDA et les hépatites, pour lesquelles les méthodologies et les stratégies ne sont pas les mêmes. Ce groupe évolue dans un écosystème commun avec les directions locales de l'industrie pharmaceutique. D'ailleurs, je pensais que la longue habitude de beaucoup de ces experts de travailler avec les industriels proposant eux-mêmes des solutions thérapeutiques, posait un problème de fond. Ils étaient formés à une autre guerre d'un autre temps. Dans ces conditions, j'ai préféré adresser mes remarques et mes observations directement aux instances en charge. Par ailleurs, ce conseil scientifique ne jouait pas un véritable rôle de conseil scientifique dans le sens où il n'orientait pas et ne débattait pas des appels d'offres scientifiques, qui ne commandait pas d'action scientifique permettant d'éclairer la décision telles que les études systématiques, l'évaluation de l'incidence chez les enfants, l'évaluation des méthodes radiologiques tel que le scanner low-dose des poumons contre le téléthorax, le test systématique dans plusieurs endroits pour avoir une idée de l'évolution de la courbe des prélèvements positifs et des pourcentages de positifs qui sont des éléments essentiels et basiques de la surveillance des

données épidémiques. En pratique, il a donné des conseils virtuels mais pas mis en œuvre de stratégie scientifique, technique, pragmatique ou épidémiologique, sur le diagnostic, le traitement, le pronostic ou le suivi.

Par ailleurs, le biais initial pris de ne tester que le remdesivir et le Lopinavir, et pas la chloroquine et l'hydroxychloroquine, dans l'essai Discovery, n'était pas déjà licite au moment de cette décision qui n'a pas été discutée au conseil scientifique. Les seuls médicaments pour lesquels la Chine avait communiqué, pour lesquels il y avait des données in vitro (au laboratoire) étaient la chloroquine et le remdesivir **(1) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;(30):269-71, les données préliminaires communiquées par le gouvernement chinois (2) Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. 2020 Mar 12;43(3):185-8** rapportant une efficacité clinique de la seule chloroquine publiée depuis.

At the end of December 2019, a novel coronavirus (COVID-19) caused an outbreak in Wuhan, and has quickly spread to all provinces in China and 26 other countries around the world, leading to a serious situation for epidemic prevention. So far, there is still no specific medicine. Previous studies have shown that chloroquine phosphate (chloroquine) had a wide range of antiviral effects, including anti-coronavirus. Here we found that treating the patients diagnosed as novel coronavirus pneumonia with chloroquine might improve the success rate of treatment, shorten hospital stay and improve patient outcome. In order to guide and regulate the use of chloroquine in patients with novel coronavirus pneumonia, the multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia developed this expert consensus after extensive discussion. It recommended chloroquine phosphate tablet, 500mg twice per day for 10 days for patients diagnosed as mild, moderate and severe cases of novel coronavirus pneumonia and without contraindications to chloroquine

Question 2 : D'une manière générale, estimez-vous que les recommandations adressées par les autorités sanitaires aux professionnels de santé pour la gestion de la crise ont été suffisamment claires, pertinentes et cohérentes ?

Concernant les recommandations adressées aux professionnels de santé, elles ne me paraissaient pas adaptées à la situation, de même que la gestion des cas au départ, la tentative de spécifiquement trier les patients, sur le plan clinique et épidémiologique, avant de les tester ne correspond pas à une réalité médicale mais virtuelle. A Paris, le fait est qu'un patient chinois de 80 ans, fébrile, n'ait pas été testé, qu'il soit revenu quelques jours plus tard à la Pitié, juste avant de mourir de covid-19 parce qu'il ne toussait pas et ne venait pas de Wuhan ville. Le fait est qu'à Garches, un patient a pu être hospitalisé en réanimation avec une pneumonie pendant plusieurs jours, a eu de la fièvre sans aucun test, et a emmené la contamination du personnel hospitalier, montre cette erreur. Dans une situation épidémique qui débute, il faut tester tout de suite le maximum de personne. Ceci n'a pas été réalisé, en particulier parce que pendant un certain temps, les Centres Nationaux de Référence (tous les 2 présents au Conseil Scientifique) considéraient que les tests diagnostiques étaient une difficulté particulière, (ce qui ne correspond pas à la réalité), et qu'eux seuls pouvaient les faire. Ce sont des techniques banales et qui sont adaptables dans tous les cas. Il faudra prendre garde, à l'avenir, que, là aussi, la nécessité de faire reconstruire des techniques de sérologie banales, qui ont été validées par la Food & Drug Administration avec marquage CEE, n'ont pas la nécessité d'être reconstruites par les Centres Nationaux Français de Référence pour savoir s'ils sont efficaces ou non, car ceci ressemble à l'histoire du sang contaminé que j'ai bien connu. Enfin les recommandations ont été terriblement dangereuses dans le sens où elles s'appuyaient sur des hypothèses basées sur des infections respiratoires déjà connues, et non pas sur des constatations réalisées au fur et à mesure de l'observation des humains. Par exemple, l'idée de proposer, officiellement, aux patients de ne pas chercher de soins avant de sentir des difficultés respiratoires, a été une décision extrêmement dangereuse, dans le sens où on s'est rendu compte, ultérieurement, chez les

patients qui ne présentaient que pas, ou peu de symptômes, et pas de difficultés respiratoires (dyspnée), que 65% d'entre eux avaient des lésions au scanner. C'est une étude que nous avons réalisée en suivant les auteurs chinois, mais qui n'a pas été recommandé en France. D'une manière très particulière, cette maladie respiratoire, par le coronavirus, atteint d'abord le fond du poumon (alvéoles), plutôt que les tuyaux (les bronchioles), ce qui fait qu'on peut avoir une atteinte très sévère avec des concentrations sanguines d'oxygène très basses, sans éprouver de difficultés respiratoires, et le délai entre les difficultés respiratoires et la nécessité d'intubation est beaucoup plus courte dans cette maladie que dans toutes les infections respiratoires que nous connaissions jusque là. Cette décision de laisser les gens, jusqu'à ce qu'ils perçoivent une difficulté respiratoire, a probablement été liée à un retard de prise en charge considérable de la maladie, tel que nous les ont révélées les études actuelles. Ceci est basé sur notre ignorance initiale des manifestations cliniques de cette maladie, et de l'absence de déploiement des moyens nécessaires pour évaluer ses risques réels.

De mon point de vue, il y a tentative de monopolisation de la connaissance dans ce que cette crise a permis de révéler, et qui ne correspond pas à la réalité analysable. Quant aux recommandations, il paraît difficile, de mon point de vue, de dire aux gens qui sont malades de ne pas venir se faire tester, ni soigner, et de dire aux patients que la seule thérapeutique acceptable est le doliprane jusqu'au moment où ils présenteront une insuffisance respiratoire **(3) Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis 2020 Apr 11;101663.**

Background We need an effective treatment to cure COVID-19 patients and to decrease virus carriage duration. **Methods** We conducted an uncontrolled, non-comparative, observational study in a cohort of 80 relatively mildly infected inpatients treated with a combination of hydroxychloroquine and azithromycin over a period of at least three days, with three main measurements: clinical outcome, contagiousness as assessed by PCR and culture, and length of stay in infectious disease unit (IDU). **Results** All patients improved clinically except one 86 year-old patient who died, and one 74 year-old patient still in intensive care. A rapid fall of nasopharyngeal viral load was noted, with 83% negative at Day7, and 93% at Day8. Virus cultures from patient respiratory samples were negative in 97.5% of patients at Day5. Consequently patients were able to be rapidly discharged from IDU with a mean length of stay of five days. **Conclusion** We believe there is urgency to evaluate the effectiveness of this potentially-life saving therapeutic strategy at a larger scale, both to treat and cure patients at an early stage before irreversible severe respiratory complications take hold and to decrease duration of carriage and avoid the spread of the disease. Furthermore, the cost of treatment is negligible.

Le fait de ne pas avoir de symptômes cliniques ne veut pas dire qu'on n'aura pas de pneumonie d'ores et déjà diagnostiquable.

Question 3 : Etes-vous satisfait de l'accélération des procédures d'examen et d'autorisation des essais cliniques en lien avec le covid-19 par l'ANSM et les CPP ? Avez-vous rencontré des difficultés pour le lancement d'études ou d'essais cliniques ? Identifiez-vous encore des obstacles, notamment réglementaires, en la matière ?

Pour les essais cliniques, en général, je pense que les essais cliniques, dans les cas où il n'existe pas de bénéfices attendus pour le malade, doivent faire l'objet d'une procédure extrêmement rigoureuse, en particulier, je suis relativement hostile à ce qu'on appelle les essais de non infériorité qui, sur le plan éthique, sont extrêmement contestables et pourtant validés par les CPP en France. Le comité d'éthique de l'Institut hospitalo universitaire, que je dirige, s'est saisi de cette question et qui recommande que, dans l'IHU, nous n'ayons pas d'essais de non infériorité. Quand le traitement ne propose aucun bénéfice, soit en termes d'amélioration clinique, soit en termes de toxicité, la prise de risque qu'il prend doit être compensée, d'une manière ou d'une autre, puisqu'il n'attend aucun bénéfice du traitement, ou il est trompé. Concernant, l'accélération des procédures, je trouve que l'Etat a fait un effort. Toutefois, j'ai été frappé de voir que le Comité de

Protection des Personnes, dans un certain nombre de cas, avait une approche lucide (notre premier essai), et dans d'autres cas, avait une approche purement méthodologique, qui ne répond pas à l'objectif fixé par la loi du Comité de Protection des Personnes, qui doit être de protéger leur santé et non pas de définir la méthodologie. Je pense qu'il existe une évolution, dans ce sens, qui me paraît préjudiciable à l'éthique réelle. En pratique, l'expérimentation doit représenter une proposition d'amélioration par rapport aux soins courants et/ou à la connaissance, et non pas un obstacle aux soins courants. Par ailleurs pour notre essai, j'ai été harcelé par le directeur de l'ANSM sans raison.

Par ailleurs, je suis je crois, un spécialiste de l'épistémologie c'est-à-dire de l'histoire des sciences et de l'analyse des méthodes. L'idée qu'il existe des méthodes qui sont valables à tous les stades de la connaissance est juste un effet d'ignorance très marqué, je recommande la lecture de mon livre « De l'ignorance et de l'aveuglement : pour une science post-moderne » et aussi « Que sais-je ? » sur les maladies infectieuses. En pratique, tout commence toujours dans les maladies nouvelles par de l'observation anecdotique, ensuite par des séries observationnelles qui permettent de cerner les questions basées sur l'observation initiale. Le fait d'imaginer que l'on puisse, en utilisant des méthodes traditionnelles se doter des capacités d'observations est juste un fantasme là aussi lié au fait que la plupart des gens qui sont en situation d'avoir une opinion sur cette situation se trompent de guerre. Dans les maladies nouvelles, les initiatives individuelles, les observations sont essentielles c'est ce que les anglais appellent l'abduction c'est-à-dire la capacité de découvrir des choses qui sont inattendues et qui ont été extrêmement communes dans cette maladie. La plupart des éléments que nous connaissons maintenant de la maladie étaient non connus et non prévisibles il y a deux mois et demi.

L'atteinte respiratoire est atypique et unique, les risques de séquelles sont absolument considérables, peut être que 25% des gens qui ont une pneumopathie auront des séquelles à type de fibrose, certaines seront intraitables. La discordance entre l'insuffisance respiratoire et l'atteinte pulmonaire et la discordance entre les signes cliniques et la radiologie n'avait jamais été décrit à ce niveau. Les troubles de la coagulation initiaux qui sont à l'origine probablement de lésions pulmonaires dont certaines vont être irréversibles étaient inconnues. Autant dire et peut être serait-ce une leçon pour l'avenir, que devant une maladie inconnue il ne faut pas aller chercher les anciens combattants du Sida mais laisser un espace pour la découverte de nouveaux signes et organiser des conseils scientifiques qui soient capables de les collecter et de les analyser afin de pouvoir en faire une synthèse et d'avoir des recommandations hebdomadaires qui suivent le courant de la connaissance.

4- Quels sont, selon vous et compte tenu des données cliniques disponibles, les traitements expérimentaux les plus prometteurs à ce jour dans la prise en charge des patients atteints du covid-19 ?

Mon point de vue est biaisé, puisque nous avons mis en place un traitement hydroxychloroquine plus azithromycine, basé sur les données expérimentales préliminaires des chinois, et nos données expérimentales de l'azithromycine sur d'autres virus ARN, avant de confirmer dans d'autres laboratoires, en montrant une synergie très particulière à cette association (4) ***Andreani J, Le BM, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. Microb Pathog 2020 Apr 25;145:104228.***

Abstract : Human coronaviruses SARS-CoV-2 appeared at the end of 2019 and led to a pandemic with high morbidity and mortality. As there are currently no effective drugs targeting this virus, drug repurposing represents a short-term strategy to treat millions of infected patients at low costs. Hydroxychloroquine showed an antiviral effect in vitro. In vivo it showed efficacy, especially when combined with azithromycin in a

preliminary clinical trial. Here we demonstrate that the combination of hydroxychloroquine and azithromycin has a synergistic effect in vitro on SARS-CoV-2 at concentrations compatible with that obtained in human lung.

Par ailleurs, notre premier travail a montré une amélioration rapide du niveau de la charge virale chez les patients recevant cette association (5) **Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020 Mar 20;105949.**

ABSTRACT : BACKGROUND : Chloroquine and hydroxychloroquine have been found to be efficient on SARS-CoV-2, and reported to be efficient in Chinese COV-19 patients. We evaluate the role of hydroxychloroquine on respiratory viral loads. **PATIENTS AND METHODS:** French Confirmed COVID-19 patients were included in a single arm protocol from early March to March 16th, to receive 600mg of hydroxychloroquine daily and their viral load in nasopharyngeal swabs was tested daily in a hospital setting. Depending on their clinical presentation, azithromycin was added to the treatment. Untreated patients from another center and cases refusing the protocol were included as negative controls. Presence and absence of virus at Day6-post inclusion was considered the end point. **RESULTS :** Six patients were asymptomatic, 22 had upper respiratory tract infection symptoms and eight had lower respiratory tract infection symptoms. Twenty cases were treated in this study and showed a significant reduction of the viral carriage at D6-post inclusion compared to controls, and much lower average carrying duration than reported of untreated patients in the literature. Azithromycin added to hydroxychloroquine was significantly more efficient for virus elimination. **CONCLUSION:** Despite its small sample size our survey shows that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction/disappearance in COVID-19 patients and its effect is reinforced by azithromycin.

Pour tous les autres traitements, il n'y a pas d'évidence malgré les effets d'annonce d'une efficacité quelconque. Il y a une grande étude sur 99 cas testant le Lopinavir versus 99 testant un placebo ne montrant aucune différence (6) **Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020 Mar 18;DOI:10.1056/NEJMoa2001282.**

ABSTRACT : BACKGROUND No therapeutics have yet been proven effective for the treatment of severe illness caused by SARS-CoV-2. **METHODS** We conducted a randomized, controlled, open-label trial involving hospitalized adult patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, which causes the respiratory illness Covid-19, and an oxygen saturation (Sao₂) of 94% or less while they were breathing ambient air or a ratio of the partial pressure of oxygen (PaO₂) to the fraction of inspired oxygen (FiO₂) of less than 300 mm Hg. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either lopinavir–ritonavir (400 mg and 100 mg, respectively) twice a day for 14 days, in addition to standard care, or standard care alone. The primary end point was the time to clinical improvement, defined as the time from randomization to either an improvement of two points on a seven-category ordinal scale or discharge from the hospital, whichever came first. **RESULTS** A total of 199 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection underwent randomization; 99 were assigned to the lopinavir–ritonavir group, and 100 to the standard-care group. Treatment with lopinavir–ritonavir was not associated with a difference from standard care in the time to clinical improvement (hazard ratio for clinical

improvement, 1.31; 95% confidence interval [CI], 0.95 to 1.80). Mortality at 28 days was similar in the lopinavir–ritonavir group and the standard-care group (19.2% vs. 25.0%; difference, –5.8 percentage points; 95% CI, –17.3 to 5.7). The percentages of patients with detectable viral RNA at various time points were similar. In a modified intention-to-treat analysis, lopinavir–ritonavir led to a median time to clinical improvement that was shorter by 1 day than that observed with standard care (hazard ratio, 1.39; 95% CI, 1.00 to 1.91). Gastrointestinal adverse events were more common in the lopinavir–ritonavir group, but serious adverse events were more common in the standard-care group. Lopinavir–ritonavir treatment was stopped early in 13 patients (13.8%) because of adverse events. **CONCLUSIONS** In hospitalized adult patients with severe Covid-19, no benefit was observed with lopinavir–ritonavir treatment beyond standard care. Future trials in patients with severe illness may help to confirm or exclude the possibility of a treatment benefit. (Funded by Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development and others; Chinese Clinical Trial Register number, [ChiCTR2000029308](https://www.chictr.org/ct2000029308). [opens in new tab.](#))

Une très grande étude, publiée récemment dans le Lancet, sur 237 personnes, comparant le Remdesivir avec un placebo, ne montre pas de différences **(7) Wang Y, Zhang D, Guanhua D, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19 : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.**

Background No specific antiviral drug has been proven effective for treatment of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Remdesivir (GS-5734), a nucleoside analogue prodrug, has inhibitory effects on pathogenic animal and human coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vitro, and inhibits Middle East respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV-1, and SARS-CoV-2 replication in animal models. **Methods** We did a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial at ten hospitals in Hubei, China. Eligible patients were adults (aged ≥ 18 years) admitted to hospital with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, with an interval from symptom onset to enrolment of 12 days or less, oxygen saturation of 94% or less on room air or a ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen of 300 mm Hg or less, and radiologically confirmed pneumonia. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to intravenous remdesivir (200 mg on day 1 followed by 100 mg on days 2–10 in single daily infusions) or the same volume of placebo infusions for 10 days. Patients were permitted concomitant use of lopinavir–ritonavir, interferons, and corticosteroids. The primary endpoint was time to clinical improvement up to day 28, defined as the time (in days) from randomisation to the point of a decline of two levels on a six-point ordinal scale of clinical status (from 1=discharged to 6=death) or discharged alive from hospital, whichever came first. Primary analysis was done in the intention-to-treat (ITT) population and safety analysis was done in all patients who started their assigned treatment. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04257656. **Findings** Between Feb 6, 2020, and March 12, 2020, 237 patients were enrolled and randomly assigned to a treatment group (158 to remdesivir and 79 to placebo); one patient in the placebo group who withdrew after randomisation was not included in the ITT population. Remdesivir use was not associated with a difference in time to clinical improvement (hazard ratio 1.23 [95% CI 0.87–1.75]). Although not statistically significant, patients receiving remdesivir had a numerically faster time to clinical improvement than those receiving placebo among patients with symptom duration of 10 days or less (hazard ratio 1.52 [0.95–2.43]). Adverse events were reported in 102 (66%) of 155 remdesivir recipients versus 50 (64%) of 78 placebo recipients. Remdesivir was stopped early because of adverse events in 18 (12%) patients versus four (5%) patients who stopped placebo early. **Interpretation** In this study of adult patients admitted to hospital for severe COVID-19, remdesivir was not associated with statistically significant clinical benefits. However, the numerical reduction in time to clinical improvement in those treated earlier requires confirmation in larger studies. **Funding** Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19, National Key Research and Development Program of China, the Beijing Science and Technology Project.

et une étude qui devrait être publiée, d'après le Docteur Fauci, malgré des effets d'annonces, annonce qu'il n'y a pas de différences dans la mortalité entre le placebo et le Remdesivir. D'une manière intéressante d'ailleurs, leur déclaration officielle de premier point d'analyse, au moment de la déclaration de l'essai, était « la mort » a disparu des points d'analyse en cours d'évaluation de ce traitement :

[https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04280705?A=10&B=15&C=Side-by-](https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04280705?A=10&B=15&C=Side-by-side#OutcomeMeasures)

[side#OutcomeMeasures](#)

Primary Outcome Measures:

- Percentage of subjects reporting each severity rating on an 8-point ordinal scale**
The ordinal scale is an assessment of the clinical status at the first assessment of a given study day. The scale is as follows: 1) Death; 2) Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); 3) Hospitalized, on non-invasive ventilation or high-flow oxygen devices; 4) Hospitalized, requiring supplemental oxygen; 5) Hospitalized, not requiring supplemental oxygen – requiring ongoing medical care (COVID-19-related or otherwise); 6) Hospitalized, not requiring supplemental oxygen – no longer requires ongoing medical care; 7) Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen; 8) Not hospitalized, no limitations on activities.
[Time Frame: Day-16]

Time to recovery
Day of recovery is defined as the first day on which the subject satisfies one of the following three categories from the ordinal scale: 1) Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care; 2) Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen; 3) Not hospitalized, no limitations on activities.
[Time Frame: Day 1 through Day 29]

Il est à noter, qu'à cette occasion, j'ai pu observer un délire, qui est le plus stupéfiant sur le plan médicamenteux, de toute ma carrière, pourtant longue, sur le danger extrême de l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine. Ces médicaments sont prescrits depuis 80 ans, il est probable qu'au moins 1/3 de la population a eu l'occasion d'en manger. En France, la CNAM rapporte que 36 millions de comprimés de Plaquenil 200 mg ont été distribués en 2019 (8) **Weill A, Drouin J, Desplas D, Dray-Spira R, Zureik M, EPIPHARE. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de COVID-19. Point de situation à la fin Mars 2020.**

Objectif Dans le contexte sanitaire de l'épidémie de Covid-19 ce deuxième rapport¹ du Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE ANSM-CNAM quantifie l'évolution de l'utilisation des médicaments prescrits en France, en lien ou non avec le Covid-19, depuis le début de l'épidémie en prolongeant le suivi jusqu'au 19 avril 2020. **Méthode** En se basant sur les données de remboursement du Système national des données de santé (SNDS), le nombre de consommateurs par classe thérapeutique a été mesuré chaque semaine de début janvier au 19 avril 2020, et ce nombre observé a été comparé au nombre « attendu » de consommateurs pour la période depuis le début du mois de mars 2020 et plus particulièrement depuis le début du confinement intervenu le 17 mars. L'étude a porté sur 466 millions d'ordonnances, soit 1,2 milliard de lignes de prescriptions et a concerné 51,6 millions de personnes du régime général suivies durant 45 semaines de remboursement (les 15 premières de chaque année 2018, 2019 et 2020). Les résultats sont présentés pour 58 classes thérapeutiques. Les

semaines plus particulièrement étudiées en 2020 sont les semaines 12 (du 16 au 22 mars), 13 (du 23 au 29 mars), 14 (30 mars au 5 avril), 15 (6 avril au 12 avril) et 16 (du 13 au 19 avril). **Résultats** Les médicaments des maladies chroniques Les deux premières semaines du confinement, semaines 12 et 13, ont été marquées par une forte croissance des délivrances sur ordonnance en pharmacie de médicaments des maladies chroniques (médicaments des pathologies cardiovasculaires, du diabète, des troubles mentaux notamment). Ce niveau était supérieur à ce qui aurait été attendu en situation habituelle, avec un surcroît du nombre de patients ayant eu une délivrance atteignant +20 à +40% selon les classes thérapeutiques. La semaine 15 a été marquée par une sous-consommation avant un retour vers une consommation normalisée en semaine 16 (du 13 au 19 avril) (Figure 1). Au total le solde positif de patients ayant eu une délivrance durant les 5 premières semaines de confinement était par rapport à l'attendu de +900 000 pour les antihypertenseurs, +415 000 pour les statines et +300 000 pour les antidiabétiques insuliniques ou oraux. La possession de médicaments en quantité suffisante ne veut néanmoins pas dire que les adaptations thérapeutiques fines des doses nécessaires pour certains traitements, comme l'insuline, les anticoagulants et les antihypertenseurs ont été réalisées, tout comme le suivi biologique qui doit être associé.

Avant le début de cet épisode, et dans ce qui est la référence encyclopédique online la plus utilisée au monde, qui s'appelle « uptodate », lorsqu'on regarde le risque de « torsade de pointe » (risque cardiaque théorique), les anti-paludiques dont la chloroquine ne sont pas mêmes mentionnés. L'émotion formidable, sur les risques de la chloroquine et l'hydroxychloroquine, témoigne d'une absence complète de contrôle de l'information raisonnée, basée sur la bibliographie, et non pas sur les émotions des uns et des autres, voire la manipulation de l'opinion et je mesure mes termes. Par définition, le Directeur de l'ANSM en est responsable. Ceci a été reportée dans une formidable analyse **(9) Lane C, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao M. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. MedRxiv 2020;doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551.**

Background Hydroxychloroquine has recently received Emergency Use Authorization by the FDA and is currently prescribed in combination with azithromycin for COVID-19 pneumonia. We studied the safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin. Methods New user cohort studies were conducted including 16 severe adverse events (SAEs). Rheumatoid arthritis patients aged 18+ and initiating hydroxychloroquine were compared to those initiating sulfasalazine and followed up over 30 days. Self-controlled case series (SCCS) were conducted to further establish safety in wider populations. Separately, SAEs associated with hydroxychloroquineazithromycin (compared to hydroxychloroquine-amoxicillin) were studied. Data comprised 14 sources of claims data or electronic medical records from Germany, Japan, Netherlands, Spain, UK, and USA. Propensity score stratification and calibration using negative control outcomes were used to address confounding. Cox models were fitted to estimate calibrated hazard ratios (CalHRs) according to drug use. Estimates were pooled where

Results Overall, 956,374 and 310,350 users of hydroxychloroquine and sulfasalazine, and 323,122 and 351,956 users of hydroxychloroquine-azithromycin and hydroxychloroquine-amoxicillin were included. No excess risk of SAEs was identified when 30-day hydroxychloroquine and sulfasalazine use were compared. SCCS confirmed these findings. However, when azithromycin was added to hydroxychloroquine, we observed an increased risk of 30-day cardiovascular mortality (CalHR 2.19 [1.22- 3.94]), chest pain/angina (CalHR 1.15 [95% CI 1.05-1.26]), and heart failure (CalHR 1.22 [95% CI 1.02- 1.45]) It is made available under a CC-BY-NC 4.0 International license . (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.this version posted April 10, 2020. The copyright holder for this preprint 4 Conclusions Short-term hydroxychloroquine treatment is safe, but addition of azithromycin may induce heart failure and cardiovascular mortality, potentially due to synergistic effects on QT length. We call for caution if such combination is to be used in the management of Covid-19.

Il existe un rapport français rapportant un cas suspect d'arrêt cardiaque après chloroquine/hydroxychloroquine en France en 3 ans. **(10) Guerin V, Lardenois T, Levy P, Regensberg N, Sarrazin E, Thomas J, et al. Etude rétrospective chez 88 sujets avec 3 approches thérapeutiques différentes (traitement symptomatique/azithromycine/azytromicine + hydroxychloroquine). 2020.**

Le collectif « Laissons les médecins prescrire » a été créé suite à la parution du décret n°2020-293 du 23 mars 2020 modifié par les décrets 2020-314 du 25 mars et 2020-337 du 26 mars 2020. Ces textes qui limitent la liberté de prescription, pour les médecins libéraux, de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) ont été émis par les autorités françaises sans autre justification scientifique dûment documentée que l'avis relatif aux recommandations thérapeutiques du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) rendu le 23 mars 2020. Cette interdiction est intervenue après publication par le Professeur Didier Raoult (IHU Méditerranée, Marseille) d'une étude proposant un traitement précoce de l'infection COVID-19 par l'association hydroxychloroquine (HCQ)/azithromycine (AZM) (1). L'avis du HCSP du 23 mars 2020 considère que les résultats de cette étude doivent être pris avec prudence notamment pour des raisons méthodologiques et demandent à être confirmés ou infirmés. Il encourage l'analyse des effets éventuels de l'hydroxychloroquine et d'autres molécules à effet anti-viral dans le cadre de l'essai européen Discovery, qui ne reprend pas, pour sa part, les conditions du protocole proposé par l'équipe du Pr Raoult. La mise à l'écart et d'une façon si brutale d'une molécule préconisée par une équipe française de renommée mondiale suscitait dès lors les plus vives interrogations. Pourquoi empêcher par une contrainte réglementaire forte, la prescription d'un traitement connu pour ses effets antiviraux et immuno-modulateurs et présenté par son promoteur comme étant de nature à : - faire chuter rapidement la charge virale chez les patients infectés traités précocement, - réduire ainsi leur contagiosité et contribuer à limiter la progression de l'épidémie, - diminuer le risque d'évolution vers une forme grave de la maladie ?

Les décrets pris par le Premier ministre restreignaient au contraire l'usage de cette molécule aux formes évoluées oxygène-requérantes voire à celles présentant une défaillance d'organe, justifiant alors une prise en charge en réanimation, alors que la plupart s'accorde pour dire que la deuxième phase de la maladie n'est plus virale mais réactionnelle inflammatoire. Les médecins de terrain qui connaissent parfaitement cette molécule utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines polyarthrites rhumatoïdes, du lupus érythémateux disséminé ou dans la chimioprophylaxie du paludisme, ont commencé dans le cadre du Covid-19, à traiter certains de leurs patients voire à s'auto-traiter tant que le médicament était encore disponible. Dans un contexte de fortes tensions polémiques, le collectif a souhaité mettre en place une évaluation compassionnelle (hors AMM1), dont l'objectif était de pouvoir infirmer ou confirmer les résultats de cette première étude française qui laissait envisager une efficacité de l'association en usage précoce, ce qui est précisément le rôle des médecins généralistes, très attentifs au soin et à la prévention des complications

pour éviter les passages en réanimation souvent délétères pour le patient et coûteux pour l'Assurance Maladie. Les retours d'information du terrain semblaient intéressants, il était important voire fondamental, dans cette phase d'urgence sanitaire, de collecter les observations et de les analyser afin de pouvoir proposer une recommandation d'usage, tout en évaluant la tolérance des molécules testées dans un contexte de phase précoce de la maladie.

HYDROXYCHLOROQUINE DONNÉES 2017-2019

EXPOSITION : 3 863 852 boîtes de 30 comprimés à 200 mg (Total : 115 915 560 comprimés)

Les données de pharmacovigilance comportent 312 cas rapportant spontanément au moins un effet indésirable. La grande majorité des effets indésirables rapportés sont des effets oculaires et cutanéo-muqueux, ceux qui sont décrits habituellement lors des traitements au long cours de l'hydroxychloroquine.

Sur ces 312 effets indésirables, 21 (soit 6,7 %) sont des effets cardiovasculaires.

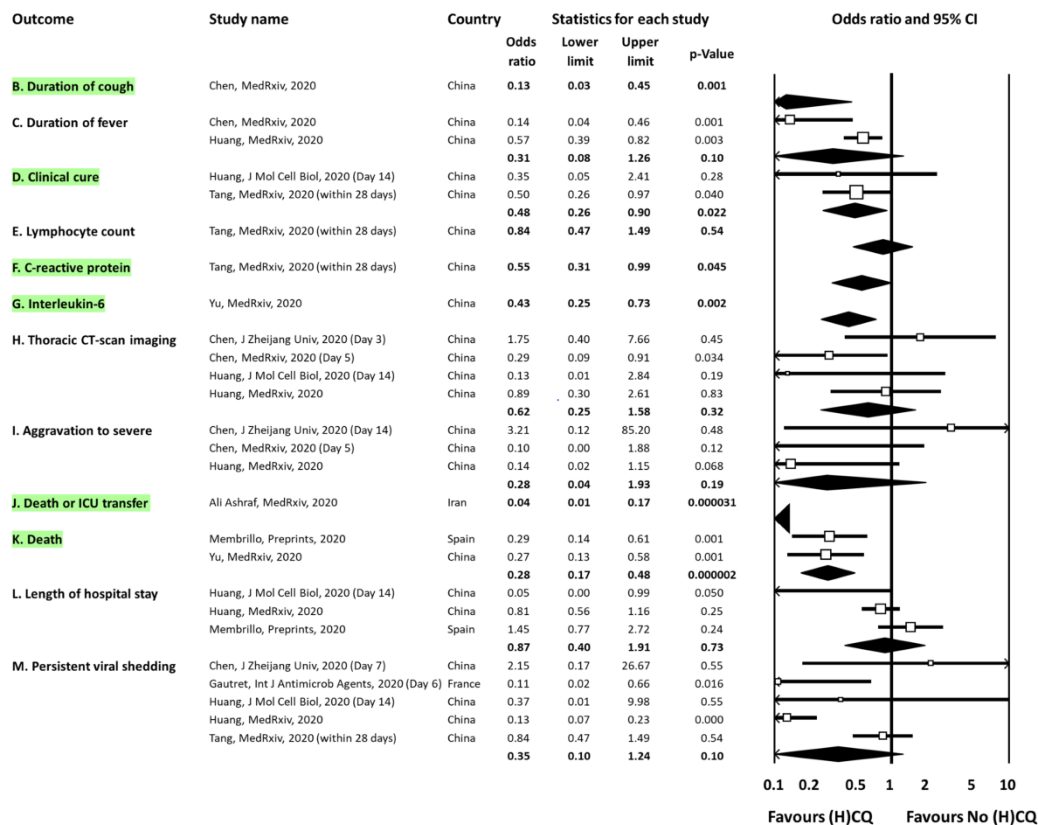
En 3 ans, 2 décès ont été rapportés, dont un cas dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse volontaire chez un sujet prenant 6 psychotropes en plus de l'hydroxychloroquine.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES (n = 21)	INSUFFISANCE CARDIAQUE (n = 4)	INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE (cas n°57)	INSUFFISANCE CARDIAQUE FRACTION ÉJECTION VG DIMINUÉE (103)
		FRACTION ÉJECTION VG DIMINUÉE (67)	INSUFFISANCE CARDIAQUE (309)
	CARDIOMYOPATHIE (n = 8)	CARDIOMYOPATHIE (58, 59, 96, 144)	CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE ARYTHMIE VENTRICULAIRE (295)
		CARDIOMYOPATHIE DILATÉE (91, 224)	MYOCARDITE (65)
	TROUBLES DU RYTHME (n = 8)	BRADYCARDIE SINUSALE (271)	QRS prolongé (157)
		TACHYCARDIE HTA (188)	TACHYCARDIE PALPITATION (186)
		FRÉQUENCE CARDIAQUE AUGMENTÉE (196)	FIBRILLATION AURICULAIRE (98)
		BLOC AURICULOVENTRICULAIRE (70, 89)	
	(n = 1)	HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (200)	
	DÉCÈS (n = 2)	ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE 29 ans (66) Traitement associé : Inexium	ABUS DE DROGUE OU DE MÉDICAMENT ABUS D'OPIACÉS INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE 67 ans (54) Traitements associés : Amytriptiline, Gabapentine, Mirtazapine, Morphine, Oxazepam, Zopiclone

IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE I2 = PLAUSIBLE I3 = VRAISEMBLABLE
I1 = Douteuse
Non évaluée pour le cas 54 (décès)

L'imputabilité intrinsèque (qui conjugue les critères sémiologiques et chronologiques) a été évaluée « I1 » (douteuse) pour tous les cas, excepté pour 5 cas : 2 cas évalués « I2 » (imputabilité plausible) et 3 « I3 » (imputabilité vraisemblable) ; un décès a été évalué « I1 », l'imputabilité de l'autre décès n'a pas été évaluée.

Quoiqu'il en soit, nous avons effectué une méta-analyse (c'est-à-dire une analyse de tous les articles publiés, d'un certain niveau) concernant la chloroquine, et mis en évidence que le résultat en était favorable.



Je vous joins cet article en anglais que nous venons de soumettre (11) **Million M, Gautret P, Colson P, Dubourg G, Fenollar F, Fournier PE, et al. The efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19: a meta-analysis based on the first available reports. New Microbes and New Infection 2020;Submitted.**

Background In the context of the current COVID-19 pandemic, we aimed to conduct a meta-analysis on the effects of chloroquine derivatives in COVID-19 patients, based on all available information from pre-prints and peer-reviewed published reports. **Methods** We conducted a meta-analysis of studies evaluating the effects of chloroquine derivatives (chloroquine (CQ) or hydroxychloroquine (HCQ)) against SARS-CoV-2 in groups of COVID-19 patients as compared to control groups. The keywords “hydroxychloroquine”, “chloroquine”, “coronavirus”, “COVID-19” and “SARS-Cov-2” were used in the PubMed, Google Scholar and Google search engines without any restrictions as to date or language till May, 6, 2020. A randomized model was used Heterogeneity was considered substantial when $I^2 > 50\%$. **Results** Fourteen comparative studies were identified involving 2,803 patients (1,353 patients treated with a chloroquine derivative) from six countries (Brazil, China, France, Iran, Spain, and USA). Three studies (1 internet only and 2 pre-prints) were considered as not reliable because of major methodological pitfalls. Two studies used a combined HCQ+AZ therapy. These 5 studies were removed in a sensitivity analysis. When considering all fourteen included studies, chloroquine derivatives were associated with a lower mortality (Odds ratio (OR) 0.43, $p = .022$) with consistent effect size among studies ($I^2 =$

39%, $p = 0.16$). Other significant summary effects included a lower need for hospitalization (0.35, $p = .024$), shorter duration of cough (0.13, $p = .001$), decreased C-reactive protein level (0.55, $p = .045$), and decreased Interleukin-6 levels (0.43, $p = .002$). In sensitivity analysis, the favourable effects on duration of cough, C-reactive protein and interleukin-6 levels were unchanged. In addition, a significant beneficial effect was observed for clinical cure (0.48, $p = .022$) and for the outcome “death or transfer to the intensive care unit” (0.04, $p < .0001$). Strikingly, the beneficial effect on death appeared much more significant (two studies, 0.28, $p < .0001$) without heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.88$). **Conclusion** A meta-analysis of available reports demonstrates that chloroquine derivatives are effective to improve clinical and biological but more importantly, it reduces mortality by a factor of 2 to 3 in patients infected with COVID-19.

Par ailleurs, les publications réalisées font l’objet d’un certain nombre de cas de manipulations qui sont assez difficiles à comprendre. L’article du Remdesivir, dans le New England Journal of Medicine, fait part de 8 patients qui ont disparu de l’étude au bout d’un jour alors qu’ils étaient perfusés. J’ai demandé des précisions aux auteurs et leurs données, pour pouvoir les comparer aux nôtres, je n’ai pas eu de réponses pour l’instant. On se demande où ces 8 patients ont disparu, et bien entendu l’étude de Remdesivir ne fait l’objet d’aucune comparaison. Enfin, le suivi de 25 patients n’est pas mentionné, et 1 des 3 patients, déjà reporté par LESCURE, est inclus sans savoir pourquoi les 2 autres rapportés dans le Lancet ne le sont pas **(12) Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis 2020 Mar 27.**

BACKGROUND: On Dec 31, 2019, China reported a cluster of cases of pneumonia in people at Wuhan, Hubei Province. The responsible pathogen is a novel coronavirus, named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). We report the relevant features of the first cases in Europe of confirmed infection, named coronavirus disease 2019 (COVID-19), with the first patient diagnosed with the disease on Jan 24, 2020. **METHODS:** In this case series, we followed five patients admitted to Bichat-Claude Bernard University Hospital (Paris, France) and Pellegrin University Hospital (Bordeaux, France) and diagnosed with COVID-19 by semi-quantitative RT-PCR on nasopharyngeal swabs. We assessed patterns of clinical disease and viral load from different samples (nasopharyngeal and blood, urine, and stool samples), which were obtained once daily for 3 days from hospital admission, and once every 2 or 3 days until patient discharge. All samples were refrigerated and shipped to laboratories in the National Reference Center for Respiratory Viruses (The Institut Pasteur, Paris, and Hospices Civils de Lyon, Lyon, France), where RNA extraction, real-time RT-PCR, and virus isolation and titration procedures were done. **FINDINGS:** The patients were three men (aged 31 years, 48 years, and 80 years) and two women (aged 30 years and 46 years), all of Chinese origin, who had travelled to France from China around mid-January, 2020. Three different clinical evolutions are described: (1) two paucisymptomatic women diagnosed within a day of exhibiting symptoms, with high nasopharyngeal titres of SARS-CoV-2 within the first 24 h of the illness onset (5.2 and 7.4 \log_{10} copies per 1000 cells, respectively) and viral RNA detection in stools; (2) a two-step disease progression in two young men, with a secondary

worsening around 10 days after disease onset despite a decreasing viral load in nasopharyngeal samples; and (3) an 80-year-old man with a rapid evolution towards multiple organ failure and a persistent high viral load in lower and upper respiratory tract with systemic virus dissemination and virus detection in plasma. The 80-year-old patient died on day 14 of illness (Feb 14, 2020); all other patients had recovered and been discharged by Feb 19, 2020. **INTERPRETATION:** We illustrated three different clinical and biological types of evolution in five patients infected with SARS-CoV-2 with detailed and comprehensive viral sampling strategy. We believe that these findings will contribute to a better understanding of the natural history of the disease and will contribute to advances in the implementation of more efficient infection control strategies. **FUNDING:** REACTing (Research & Action Emerging Infectious Diseases).

Concernant le remdesivir, une grande étude randomisée chinoise a été publiée dans le Lancet qui montre que le remdesivir n'apporte aucun avantage par rapport au placebo. Au total, il est clair aussi bien pour l'étude américaine que pour l'étude chinoise, et je pense que nous aurons la même chose pour l'essai Discovery, que le remdesivir n'aura pas sauvé une seule vie. La conclusion des auteurs américains est d'ailleurs que le remdesivir pourrait être utilisé non pas comme programmé au départ pour des patients très graves mais au contraire au début de la maladie pour éviter l'évolution vers la mortalité au moment où le virus se multiplie, ce qui est l'inverse de l'essai Discovery (13) **Norrie J. Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies. Lancet 2020;https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31023-0.**

Nous avons réalisé une comparaison virtuelle, avec notre database qui comprend plus de 3000 personnes (14) **Giraud-Gatineau A, Lagier J, Obadia Y, Chaudet H, Raoult D. Adjusting series of patients for trial comparisons for COVID-19 treatments. Lancet Infectious Diseases 2020.**

Background: SARS-COV-2, the agent responsible for COVID-19 has emerged and dispersed around the world since December 2019. Studies starting by a comparative analysis in our centre are showing very good results on a treatment combining hydroxychloroquine and azithromycin (HCQ+AZ). However, they have been criticized for not being randomized controlled trials. **Materials and methods:** The purpose of this article is to compare in silico the Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir or its control group described in publications to our cohort of 3,000 patients treated with HCQ+AZ dual therapy to find an obvious benefit with our treatment. For this purpose, a sampling is performed on disease severity, gender, age and chronic diseases in order to have groups at the beginning as comparable as possible, thus allowing to evaluate the most effective treatment. The process was created using the R software. **Results:** Dual HCQ+AZ therapy is significantly associated with 3 times fewer deaths compared to groups treated either with Lopinavir-Ritonavir (9% vs 20%, p-value = 0.03) or standard care (8% vs 25.2%, p-value = 0.001). These phenomena cannot be linked to chance or to problems of appariement. In the Remdesivir study by Wang et al., we also show an extremely significant difference in the fate of the patients (cured patients) with 77.8% versus 58.2% of the patients in the study. **Interpretation:** Thanks to this

new method based on the use of aggregated data, it is possible to evaluate the effectiveness of one treatment when it is frankly better compared to another carried by others by adapting on the major risks of bias.

Nous avons montré que l'issue était plus favorable avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine qu'avec le Remdesivir (15) **Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al.** *Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin : a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis 2020;In Press.*

ABSTRACT : BACKGROUND: Hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycin (AZ) are promising drugs against COVID-19. METHODS: We conducted an uncontrolled non-comparative observational study in a cohort of 1061 unpublished infected patients treated with HCQ+AZ combination for at least three days. Endpoints were death, worsening and viral shedding persistence. RESULTS: Good clinical outcome and virological cure were obtained in 973 patients within 10 days (91.7%). Prolonged viral carriage was observed in 47 patients (4.4%) and was associated to a higher viral load at diagnosis ($p < 10^{-2}$) but viral culture was negative at day 10. All but one were PCR-cleared at day 15. A poor clinical outcome was observed for 46 patients (4.3%) and 8 died (0.75%) (74-95 years old). Mortality was lower than in patients treated with other regimens in all Marseille public hospitals ($p < 10^{-2}$). Five patients are still hospitalized (98.7% of patients cured so far). Poor clinical outcome was associated to older age (OR 1.11), initial higher severity (OR 10.05) and low HCQ serum concentration. Poor clinical and virological outcomes were associated to the use of selective beta-blocking agents and angiotensin II receptor blockers. No cardiac toxicity was observed. CONCLUSION: Early HCQ+AZ combination is a safe and efficient treatment for COVID 19.

Nous avons également utilisé cette méthode pour comparer le traitement de l'hydroxychloroquine et l'azithromycine au lopinavir et au placebo, (16) **Giraud-Gatineau A, Colson P, Jimeno M, Zandotti C, Ninove L, Boschi C, et al.** *Comparison of mortality associated with respiratory viral infections between December 2019 and March 2020 with that of the previous year, Southeastern France. International Journal of Infectious Diseases 2020;In Press.*

Respiratory viruses are a major global cause of mortality worldwide and in France where they cause several thousands of deaths yearly. University Hospital Institute-Méditerranée Infection performs real-time surveillance of all diagnoses of infections and associated deaths in public hospitals of Marseille, Southeastern France. Here, mortality associated with diagnoses of respiratory viruses was compared during colder months of 2018-2019 and 2019-2020 (week 47-week 14). In 2018-2019, 73 patients (0.17% of 42,851 hospitalized patients) died after being diagnosed with a respiratory virus; 40 and 13 deaths occurred in patients diagnosed with influenza A virus and respiratory syncytial virus (RSV), respectively. In 2019-2020, 50 patients (0.10% of 49,043 patients hospitalized) died after being diagnosed with a common respiratory virus; 7 and 7 deaths occurred in patients diagnosed with influenza A virus and RSV, respectively. Additionally, 55 patients died after

being diagnosed with SARS-CoV-2. The proportion of respiratory virus-associated deaths among hospitalized patients was thus significantly lower for common respiratory viruses in 2019-2020 than in 2018-2019 (102 versus 170 per 100,000 hospitalized patients; $p=0.003$), majoritarily as consequence of a decrease in influenza A virus (-83%) and RSV (-46%)-associated deaths. Overall, the proportion of respiratory virus-associated deaths among hospitalized patients was higher but not significantly in 2019-2020 than in 2018-2019 (214 versus 170 per 100,000 hospitalized patients; $p=0.08$, Yates-corrected chisquare test). These findings allow putting into perspective.

Nous avons montré qu'il existait une différence très significative dans la mortalité, puisqu'il y avait trois fois moins de morts avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine qu'avec le lopinavir ou avec le placebo. Les études rapportant que la chloroquine ne marchait pas, et même tuait des patients, présentent des biais qui méthodologiquement sont totalement inacceptables. L'un consiste à la saisie de données sans analyses par les médecins, de traitement mis en place par l'hôpital des vétérans à Cleveland (**17**) *Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin J, Sutton S, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. MedRxiv 2020;https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920.*

BACKGROUND: Despite limited and conflicting data on the use of hydroxychloroquine in patients with Covid-19, the U.S. Food and Drug Administration has authorized the emergency use of this drug when clinical trials are unavailable or infeasible. Hydroxychloroquine, alone or in combination with azithromycin, is being widely used in Covid-19 therapy based on anecdotal and limited observational evidence. **METHODS:** We performed a retrospective analysis of data from patients hospitalized with confirmed SARSCoV-2 infection in all United States Veterans Health Administration medical centers until April 11, 2020. Patients were categorized based on their exposure to hydroxychloroquine alone (HC) or with azithromycin (HC+AZ) as treatments in addition to standard supportive management for Covid-19. The two primary outcomes were death and the need for mechanical ventilation. We determined the association between treatment and the primary outcomes using competing risk hazard regression adjusting for clinical characteristics via propensity scores. Discharge and death were taken into account as competing risks and subdistribution hazard ratios are presented. **RESULTS:** A total of 368 patients were evaluated (HC, $n=97$; HC+AZ, $n=113$; no HC, $n=158$). Rates of death in the HC, HC+AZ, and no HC groups were 27.8%, 22.1%, 11.4%, respectively. Rates of ventilation in the HC, HC+AZ, and no HC groups were 13.3%, 6.9%, 14.1%, respectively. It is made available under a [CC-BY-NC-ND 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) . (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.this version posted April 23, 2020. The copyright holder for this preprint Compared to the no HC group, the risk of death from any cause was higher in the HC group (adjusted hazard ratio, 2.61; 95% CI, 1.10 to 6.17; $P=0.03$) but not in the HC+AZ group (adjusted hazard ratio, 1.14; 95% CI, 0.56 to 2.32; $P=0.72$). The risk of ventilation was similar in the HC group (adjusted hazard ratio, 1.43; 95% CI, 0.53 to 3.79; $P=0.48$) and in the HC+AZ group (adjusted hazard ratio, 0.43; 95% CI, 0.16 to 1.12; $P=0.09$), compared to the no HC group. **CONCLUSIONS:** In this study, we found no evidence that use of hydroxychloroquine, either with or without azithromycin, reduced the risk of mechanical ventilation in patients hospitalized with Covid-19. An association of increased overall mortality was identified in patients treated with hydroxychloroquine alone. These findings highlight the importance of awaiting the results of ongoing prospective, randomized, controlled studies before widespread adoption of these drugs.

sans préciser ni la dose, ni la durée du traitement, ni le moment de la prescription (18)

Million M, Roussel Y, Raoult D. Response to Magagnoli, MedRxiv, 2020. MedRxiv 2020.

Une analyse un peu approfondie de ce travail permet d'identifier un marqueur majeur de la sévérité, qui est la diminution des lymphocytes qui sont des globules du sang luttant contre les microbes. Dans cette analyse, le groupe traité par chloroquine était celui qui avait le niveau le plus bas, celui par chloroquine/ azythromycine un niveau intermédiaire, et celui non traité le niveau le plus élevé. Ce qui ressort de cette étude, par ailleurs, était que les patients qui recevaient de la chloroquine étaient déjà très malades et intubés au moment du travail, et lorsqu'on reprenait les chiffres en enlevant les patients qui étaient pré-intubés au moment où le médicament était prescrit, il n'existait plus de différences dans les différents groupes. Il est à noter que les taux de mortalité observés dans ce travail sont inouïs pour nous, puisque la mortalité, dans ce groupe de gens qui avaient en moyenne 65 ans, était de 27%. Dans des conditions comparables à Marseille, il est de 9 à 10%.

Le travail français proposé est encore lui plus douteux (19) **Mahevas M, Tran V, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. MedRxiv 2020;https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699.**

En effet, il est écrit dans le manuscrit que 8 patients qui avaient reçu de l'hydroxychloroquine, mais plus de 48 heures après leur entrée à l'hôpital, avaient été déplacés pour être mis dans le groupe qui n'avait pas reçu d'hydroxychloroquine. Ceci est injustifiable scientifiquement. Cela signifie simplement que les patients ont été traités deux jours plus tôt ou deux jours plus tard, sauf à vouloir manipuler les chiffres pour leur faire dire

ce qu'ils ne peuvent pas dire. Ceci peut être considéré comme scientifique misconduct. Je l'ai d'ailleurs signalé au directeur de l'ANSM qui nous poursuit pour la qualité de nos études, et qui ferait mieux de se préoccuper des publications qui relèvent de manipulation pure et simple et ne signalent jamais leur conflit d'intérêt avec Gilead (19) **Mahevas M, Tran V, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al.** *No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial.* *MedRxiv 2020*; <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699> ; (20) **Brouqui P, Million M, Raoult D.** *Responses to Mahevas. Scientific fraud and misconduct to demonstrate absence of efficacy of hydroxychloroquine versus placebo in a retrospective non randomized cohort of patient with Covid.* *MedRxiv 2020.*

Background Treatments are urgently needed to prevent respiratory failure and deaths from coronavirus disease 2019 (COVID-19). Hydroxychloroquine (HCQ) has received worldwide attention because of positive results from small studies. Methods We used data collected from routine care of all adults in 4 French hospitals with documented SARS-CoV-2 pneumonia and requiring oxygen ≥ 2 L/min to emulate a target trial aimed at assessing the effectiveness of HCQ at 600 mg/day. The composite primary endpoint was transfer to intensive care unit (ICU) within 7 days from inclusion and/or death from any cause. Analyses were adjusted for confounding factors by inverse probability of treatment weighting. Results This study included 181 patients with SARS-CoV-2 pneumonia; 84 received HCQ within 48 hours of admission (HCQ group) and 97 did not (no-HCQ group). Initial severity was well balanced between the groups. In the weighted analysis, 20.2% patients in the HCQ group were transferred to the ICU or died within 7 days vs 22.1% in the no-HCQ group (16 vs 21 events, relative risk [RR] 0.91, 95% CI 0.47-1.80). In the HCQ group, 2.8% of the patients died within 7 days vs 4.6% in the no-HCQ group (3 vs 4 events, RR 0.61, 95% CI 0.13-2.89), and 27.4% and 24.1%, respectively, developed acute respiratory distress syndrome within 7 days (24 vs 23 events, RR 1.14, 95% CI 0.65-2.00). Eight patients receiving HCQ (9.5%) experienced electrocardiogram modifications requiring HCQ discontinuation. Interpretation These results do not support the use of HCQ in patients hospitalised for documented SARS-CoV-2-positive hypoxic pneumonia.

Enfin, deux études récentes chinoises et une étude espagnole devraient théoriquement conclure le débat qui n'avait probablement lieu d'être. L'une rapportant l'efficacité de la chloroquine dans une étude observationnelle de patients extrêmement sévères ou la mortalité divisée par deux, c'est la seule étude avec notre étude soumise dans laquelle un traitement montre une baisse de la mortalité. Par ailleurs, une étude récente du Docteur

Zhong montre, comme nous l'avions trouvé dans notre première publication, et comme il avait annoncé en conférence de presse, que la chloroquine diminuait d'une manière très significative les signes cliniques et la charge virale par rapport aux patients qui n'ont pas reçu de chloroquine. En pratique, toutes les études fiables qui ont été publiées montrent que le lopinavir n'a pas d'efficacité, que le remdesivir n'a pas d'efficacité et que l'hydroxychloroquine et la chloroquine sont efficaces à la fois sur la charge virale (qui n'a jamais été testée dans le cadre du remdesivir) et sur l'évolution clinique même que sur la mortalité. Les études qui sont pour l'instant préprint, qui trouvent une gravité plus importante de la chloroquine sont des études qui n'ont pas encore été publiées et qui ne devraient pas passer le tour d'une revue par des experts indépendants qui sont devenus plus des objets médiatiques que des objets scientifiques (21). **Membrillo de Novales F, Ramirez-Olivencia G, Estabanez M, De Dios B, Herrero M. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. Preprint org 2020;doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1.**

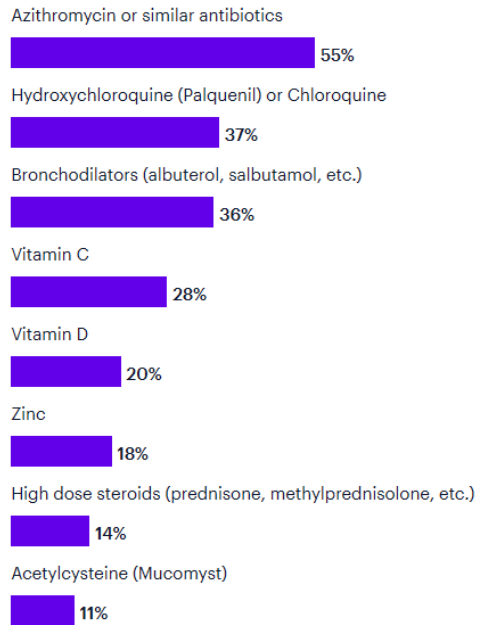
Background: there is no treatment proven effective against COVID-19. Several drugs with in vitro potential against SARS-CoV-2 virus have been proposed. Hydroxychloroquine has in vitro antiviral and immunomodulatory activity, but there is no current clinical evidence of its effectiveness changing the outcome of the disease. Methods: We enrolled all 18-85 years old inpatients from Central Defense Hospital "Gómez Ulla", Madrid, Spain, who were hospitalised for COVID-19 and had a definitive outcome (dead or discharged). We used a statistical survival analysis to detect treatment differences associated with in-hospital death. Results: We analysed first 220 medical records. 166 patients met the inclusion criteria. 48,8 % of patients not treated with HCQ died, 22% of those treated with hydroxychloroquine (p=0,002). According to clinical picture at admission, hydroxychloroquine increased the mean cumulative survival in all groups from 1,4 to 1,8 times. This difference was statistically significant in the mild group. Conclusions: in a cohort of 166 patients from 18 to 85 years hospitalised with COVID-19, hydroxychloroquine treatment with 800mg added loading dose increased survival when patients were admitted in early stages of the disease. There was a non-statistically significant trend towards survival in all groups, which will have to be clarified in subsequent studies

(22) **Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al.** *Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19.* *MedRxiv* 2020;doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379.

Importance: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a pandemic with no specific drugs and high mortality. The most urgent thing is to find effective treatments. Objective: To determine whether hydroxychloroquine application may be associated with a decreased risk of death in critically ill COVID-19 patients and what is potential mechanism. Design, Setting and Patients: This retrospective study included all 568 critically ill COVID-19 patients who were confirmed by pathogen laboratory tests despite antiviral treatment and had severe acute respiratory distress syndrome, PAO₂/FIO₂ <300 with need of mechanical ventilation in Tongji Hospital, Wuhan, between February 1 of 2020 to April 8 of 2020. All 568 patients received comparable basic treatments including antiviral drugs and antibiotics, and 48 of them additionally received oral hydroxychloroquine (HCQ) treatment (200 mg twice a day for 7-10 days). Primary endpoint is mortality of patients, and inflammatory cytokines levels were compared between hydroxychloroquine and non-hydroxychloroquine (NHCQ) treatments. MAIN OUTCOMES AND MEASURES: In-hospital death and hospital stay time (day) were obtained, level of inflammatory cytokine (IL-6) was measured and compared between HCQ and NHCQ treatments. RESULTS: The median age of 568 critically ill patients is 68 (57, 76) years old with 37.0% being female. Mortalities are 18.8% (9/48) in HCQ group and 45.8% (238/520) in NHCQ group (p<0.001). The time of hospital stay before patient death is 15 (10-21) days and 8 (4 - 14) days for the HCQ and NHCQ groups, respectively (p<0.05). The level of inflammatory cytokine IL-6 was significantly lowered from 22.2 (8.3-118.9) pg/mL at the beginning of the treatment to 5.2 (3.0-23.4) pg/ml (p<0.05) at the end of the treatment in the HCQ group but there is no change in the NHCQ group. CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Hydroxychloroquine treatment is significantly associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 through attenuation of inflammatory cytokine storm. Therefore, hydroxychloroquine should be prescribed for treatment of critically ill COVID-19 patients to save lives.

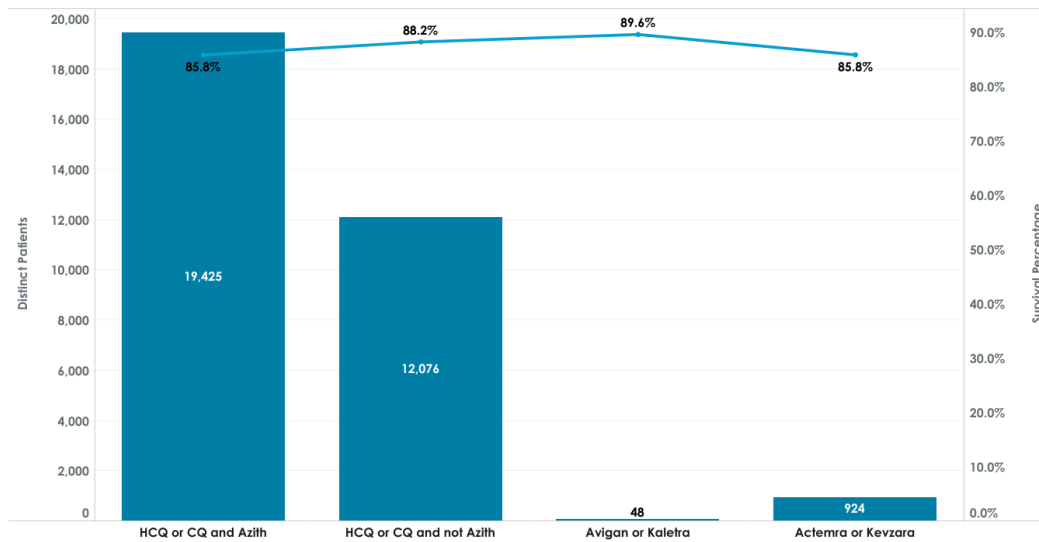
https://app.sermo.com/covid19-barometer?utm_campaign=wwwsermo_covid19

Please indicate which medications you are using to treat COVID-19 patients outside of the hospital (mild symptoms in community setting).



Agilum Releases Nationwide COVID-19 Real-World Data (RWD) Survival Rate Analytics

By: William D. Kirsh, DO, MPH, CMIO, Agilum Healthcare Intelligence, Inc. and
Travis J. Leonardi, RPh, C.P., CEO of Agilum Healthcare Intelligence, Inc.



Ce qui est inquiétant, dans ce qui nous concerne, est que l'équipe conseillère du Conseil Scientifique, qui rapporte des données sur le Remdesivir ou sur l'hydroxychloroquine, qui au mieux sont maladroites ou pire sont manipulées. Le temps fera son affaire, mais je pense qu'il existe un problème très fondamental de conflits d'intérêt concernant la médecine dans ce pays, que le financement par les laboratoires pharmaceutiques représentent un financement comparable au budget de l'INSERM, et qu'il parait difficile d'être à la fois le bénéficiaire de financement massif et de se prononcer raisonnablement sur des choix thérapeutiques qui concernent les médicaments d'un industriel qui les produit. Un tableau vient d'être produit par un de mes collaborateurs concernant les universitaires de maladies infectieuses et leur prise de position pour ou contre la chloroquine et en quantifiant le rapport avec Gilead sur les 6 dernières années, Gilead essayait de vendre du remdesivir dans cette occasion et présentait une hostilité très particulière à l'hydroxychloroquine ou la chloroquine. Les éléments suivants nous montrent que d'une part, la position officielle des collègues était parallèle à leur lien d'intérêt avec Gilead. Il est à noter qu'un lien d'intérêt n'est pas un problème. En revanche, lorsqu'on s'exprime pour une molécule avec laquelle on

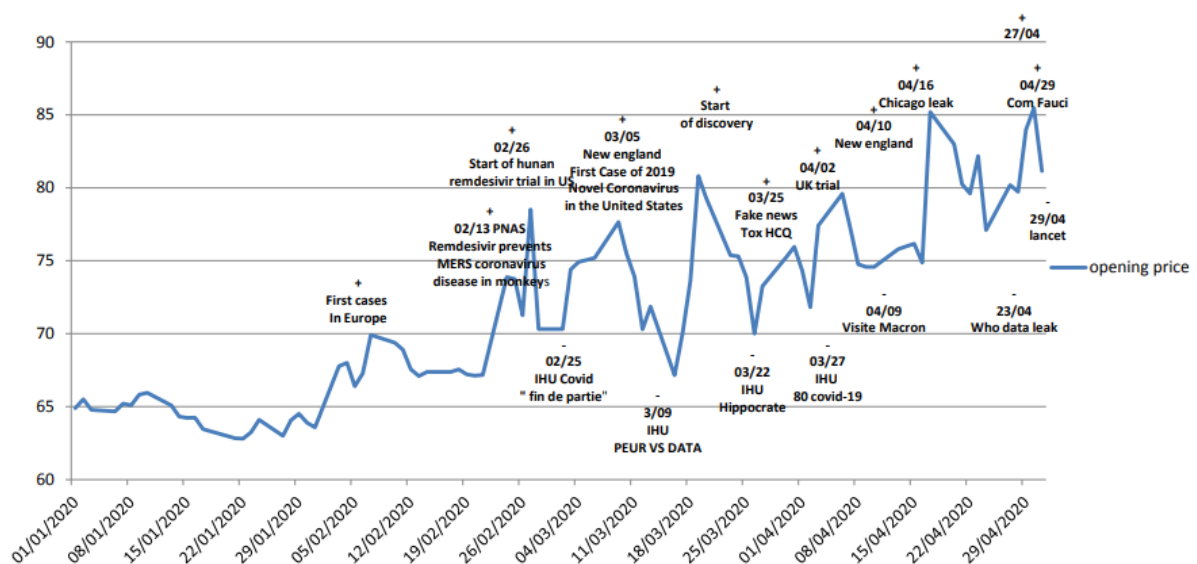
a des liens d'intérêt contre une molécule qui est le produit rival de celle avec qui un lien d'intérêt, ceci devient un conflit d'intérêt. Il est à noter que les français ont d'ailleurs la mauvaise habitude dans les articles qu'ils ont publiés, de ne pas notifier leur conflit d'intérêt alors que ceci est exigé par les journaux. Les américains ont l'habitude de qualifier cette attitude de « scientific misconduct ». Le tableau suivant montre la relation financement par Gilead et position sur la chloroquine.

Links of interest with Gilead Sciences between 2013 and 2019 depending of position towards hydroxychloroquine (HCQ)

Position towards HCQ	Number	Total sum (\$)	Average (\$)	Mediane	Extreme -	Extreme +
Very favorable	8	417	52	0	0	417
Favorable	6	9143	1524	1208	0	4773
Neutral	14	136205	9729	2729	0	48006
Unfavorable	7	77595	11085	10547	234	31731
Very Unfavorable	9	216428	24048	26950	122	52812
Did not take position	54	238739	4421	2143	0	36706
TOTAL	98	678527	6924	2188	0	52812

Par ailleurs, les réactions violentes dont j'ai été l'objet, trouvent peut être aussi leur expression financière bien que je ne veuille pas devenir paranoïaque dans cette affaire. Je vous joins une courbe faite par un de mes collaborateurs sur l'évolution du cours du Gilead en fonction des différentes interventions. On peut voir que dans une période où la bourse était en mauvaise posture, Gilead a eu une augmentation considérable de son capital et que les fluctuations du cours de la bourse étaient dépendantes d'annonces que je faisais sur l'hydroxychloroquine et qui ont été relayées dans le monde entier, et d'annonces qui étaient

pro remdesivir qui ont pu être faites par l'OMS, par le Docteur Fauci, par cette publication du New Engl J Medecine, en réalité ininterprétable. On voit que la volatilité du cours de Gilead est très influencée par le fait que l'hydroxychloroquine est considérée comme étant un médicament substituable au remdesivir. Il est à noter qu'un calcul a été fait par mon collaborateur, qui estime que 9 milliards de dollars d'action ont été échangées pendant la période du COVID 19 pour l'action Gilead. Par ailleurs, ces hauts et ces bas ont pu s'accompagner de délits d'initiés et personnellement je pense qu'une enquête parlementaire sera justifiée sur ce sujet qui me paraît être d'une dimension tout autre que celle du médiateur.



Chute périodique 1s. Com IHU

Concernant les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique et celles du Directeur de l'ANSM, je pense qu'il est intéressant de constater que leurs prédécesseurs, les Docteurs Harousseau et Maraninchi ont pris des positions qui sont diamétralement opposées à celles du Président actuel du Haut Comité de Santé Publique comme celui du Directeur de l'ANSM. Je pense que là encore, il n'est pas inintéressant d'analyser le processus de décision du Haut Comité de Santé publique, qui n'a pas consulté ses membres

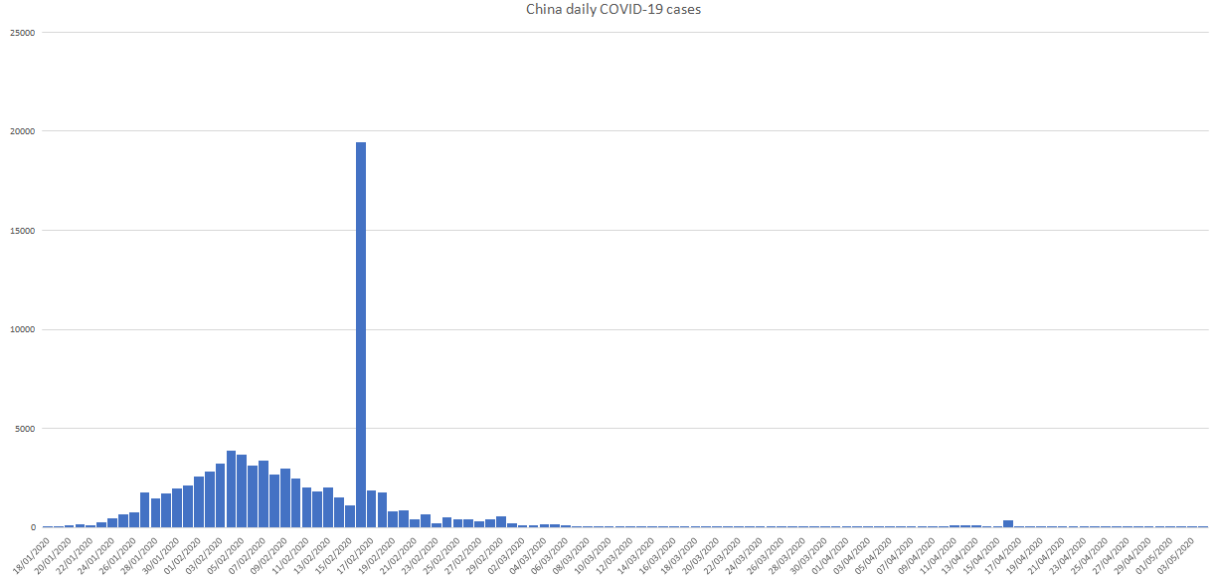
avant de donner un avis, ainsi que me l'a confirmé un de mes collaborateurs, Christian Devaux, qui n'a pas été consulté pour cette recommandation qui aurait été faite, d'après le Président, par le Professeur Chidiac. Je conseille aussi que, dans le Haut Comité de Santé Publique, il y ait aussi systématiquement une évaluation des conflits d'intérêts.

Il existe un site encore plus facile à consulter que celui de « transparence santé-gouv » qui s'appelle « eurosfordocs » où la somme de toutes les données reçues par les différents intervenants est précisée. Je pense que ceci devrait faire l'objet d'une attention plus grande.

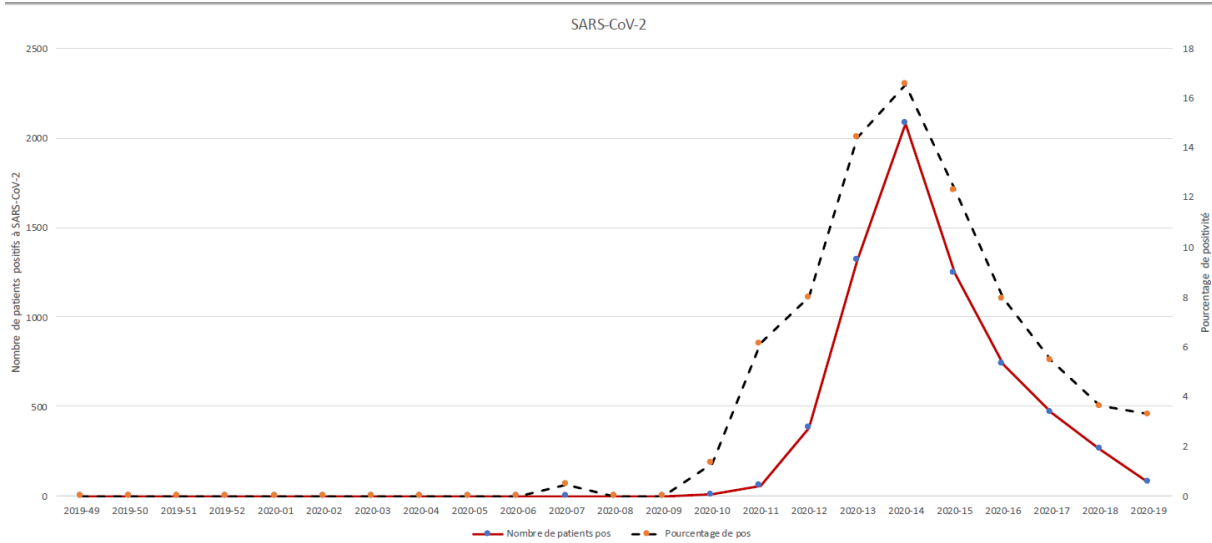
J'avais, dès mon rapport en 2003, insisté sur l'importance de regarder pour les conflits d'intérêt, et en particulier le devoir de ne se pas se prononcer sur des domaines où des liens d'intérêts ont été reconnus. Par ailleurs, à l'occasion de l'histoire de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, j'ai reçu des menaces et des harcèlements qui sont étonnants. J'ai reçu des menaces téléphoniques, dont on a fini par identifier la source, qui est justement celui de nos collègues qui reçoivent le plus gros financement de Gilead depuis 6 ans, et qui en même temps participe à l'essai Discovery. Des dénonceurs professionnels m'ont fait harceler, pour me faire rétracter des publications, y compris qui n'avaient à voir en prétendant que j'avais des conflits d'intérêts avec SANOFI ce qui est entièrement faux. Je vous joins les liens d'intérêts, dans la Fondation que je dirige, avec les différents industriels (Annexe 1).

Les seuls liens d'intérêts que j'ai se trouvent avec l'industriel HITACHI, dont le siège est au Japon, et qui concerne l'usage futur de microscope électronique en recherche et diagnostic sur la microbiologie. J'ai d'ailleurs eu l'occasion de l'utiliser pour cette épidémie, et j'ai mentionné dans ce cadre mes liens d'intérêts. Par ailleurs, lorsque j'ai communiqué auprès de mes étudiants sur les résultats obtenus en Chine, en précisant « la Chine fin de

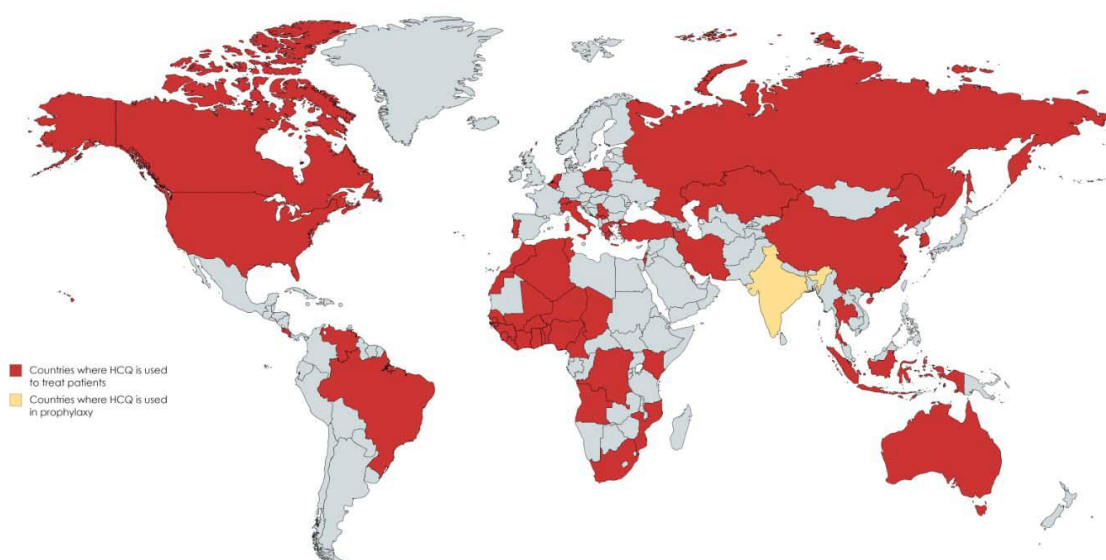
partie », le site du Monde a fait inscrire sur Facebook qu’il s’agissait des Fakes news, ce qui a été repris par le Ministère pendant 36 heures. Je vous joins la courbe de l’évolution de la prise en charge, en Chine, avec une flèche pour vous indiquer le moment où j’ai fait cette déclaration qui correspond effectivement à la fin complète de l’épidémie en Chine.



Il ne s’agissait donc pas d’une Fake News mais d’une ignorance de ceux qui en parlaient. La France est actuellement au même stade sur nos données.



Concernant l'efficacité médicale, j'ai eu l'occasion, par plusieurs voies d'observer que plus de la moitié du monde considérait que l'hydroxychloroquine et l'Azithromycine étaient le meilleur traitement. Ainsi de très nombreux pays représentant plus de la moitié de l'humanité l'utilise, soit en prophylaxie (Thaïlande en particulier auprès du personnel de soin), soit en thérapeutique en Chine, Corée, Russie, Pays du Maghreb, pays d'Afrique francophone, pays d'Amérique du Sud, une partie des USA).



Par ailleurs, une enquête réalisée auprès des médecins dans tous les pays du monde, montre que 57% des médecins utilisent l'Azithromycine et/ou l'hydroxychloroquine pour traiter les patients atteints de COVID : <https://app.sermo.com/covid19-barometer/global>. Une autre étude, sur l'usage des médicaments, dans le cadre du COVID dans les hôpitaux, basée sur des données informatiques, montre que l'hydroxychloroquine et l'azithromycine

sont les traitements les plus utilisés dans le traitement du COVID. Par ailleurs, les données de la CNAM en France, montrent que l'azithromycine et l'hydroxychloroquine ont été extrêmement prescrites en ville, avec des localisations majeures, une à Paris et l'autre dans les Bouches du Rhône. Ceci signifie que les recommandations n'ont pas été suivies par la plupart des médecins qui ont été confrontés au problème du COVID. J'ai même appris, par la télévision, que l'ancien Ministre, Mme Buzyn, avait prescrit de l'hydroxychloroquine à un producteur de télévision, ce qui prouve que les médecins peuvent difficilement rester totalement inactifs devant une infection documentée, d'autant que la peur diffusée autour de cette maladie a été si importante qu'il y a un danger à ne pas prendre en charge ces malades sur le plan psychologique et social. L'hydroxychloroquine et l'azythromycine étant parmi les médicaments les plus prescrits et les plus sûrs, il est logique qu'ils aient été prescrits. En revanche, les plus pauvres et les plus démunis n'y ont pas eu accès. Dans ces conditions, la position du ministère qui a consisté, sur les conseils du Haut Comité de Santé Publique actuel, conseillé par le Professeur Chidiac, d'interdire la prescription d'hydroxychloroquine aux médecins généralistes, alors que ce médicament est le plus prescrit dans le monde dans le COVID, constitue une anomalie pour le moins. Par ailleurs, le fait que cet arrêté ait été annulé en conseil d'état, n'a pas été suivi d'une franche amélioration, les pharmacies refusant pour l'instant de délivrer les ordonnances de Plaquenil. Il existe donc pour des raisons qui sont mystérieuses et dont je pense que cette commission devrait se préoccuper sérieusement, d'empêcher l'usage du médicament le plus utilisé au monde pour traiter le COVID, le plus utilisé au monde par les médecins qui prennent en charge les COVID et de les mettre dans une situation de quasi inégalité pour lequel le communiqué du Conseil de l'Ordre a renforcé le sentiment de l'interdiction d'usage bien que le fond du message soit sur la diffusion des informations et non pas sur l'usage lui-

même. Ce mystère français reste à élucider. Ceci décrédibilise durablement les décisions de l'Etat dans une situation de crise quand les praticiens sont massivement en désaccord avec les autorités et représente un danger pour l'avenir.

Il est à noter qu'à l'Hôpital Gustave Roussy dont le niveau scientifique est extrêmement élevé, c'est même le seul centre médical et scientifique où il y ait plus de scientifiques très cités que dans l'IHU et dans son périmètre. En France, une stratégie parallèle à la notre a été prise avec le dépistage du COVID chez les patients ayant un cancer avec un pourcentage de positifs de l'ordre de 10% et le traitement des positifs avec de l'azytrhomycine et de la clarythromicine, ce qui indique que le problème n'est pas un problème entre parisien et marseillais mais un problème d'une autre nature. Il est à noter que la stratégie de dépistage massif dont je reparlerai plus loin, aussi été développé dans différents pays dont l'Islande qui du coup rapporte une mortalité extrêmement faible du COVID qui est de l'ordre de 0.6%.

6 - Pensez-vous que les essais cliniques portant sur les immunomodulateurs et le plasma de patients guéris constituent des pistes intéressantes ? Que vous inspirent les résultats préliminaires du recours au tocilizumab dans le cadre de l'essai corimuno-19 ?

Il apparaît, maintenant, que la maladie se déroule en plusieurs étapes, une étape pré-symptomatique où le virus se multiplie, une étape symptomatique, cliniquement ou radiologiquement, où le virus commence à créer des lésions avec peu de signes médicaux, et une dernière étape (dans certains cas mais pas dans tous) où la maladie s'aggrave avec une insuffisance respiratoire brutale. Au départ, seuls les médicaments à activité antivirale n'ayant pas de toxicité propre importante, peuvent être efficace. Ils peuvent permettre d'arrêter l'évolution vers des formes plus graves. On sait que, par exemple dans la grippe, le

Tamiflu (de Gilead), n'a d'activité qu'à ce stade très précoce. Ultérieurement, quand la forme s'aggrave, il existe un mélange dans la gravité entre la multiplication virale d'une part, et la réaction immunitaire d'autre part. A ce stade, le rôle des immunomodulateurs peut être envisagé en même temps que celui des antiviraux. Il est à noter que l'hydroxychloroquine joue un double rôle, antiviral et immunomodulateur. Dans la grande étude chinoise sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine sur les formes très graves, il a été noté que le meilleur prédicteur de la gravité dans cette période aussi à être appelée tempête des cytokines (les cytokines sont « des hormones immunitaires »), l'interleukine 6 était celle qui jouait le rôle le plus significatif. C'est la raison pour laquelle beaucoup de protocoles qui comportent des anti IL6 sont actuellement utilisées ou en expérimentation. Il est noté que l'hydroxychloroquine a aussi un rôle en empêchant la sécrétion d'IL6. Cet aspect de l'hydroxychloroquine a été ignoré pour l'instant notre pays et c'est regrettable. On sait que sa prescription a été particulièrement importante dans les maladies auto immunes et inflammatoires, comme le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Au stade suivant, qui est celui de la réanimation et des situations gravissimes, très fréquemment, il n'existe plus de virus du tout. On ne les détecte plus par PCR, mais il existe une réaction inflammatoire majeure. Cette phase est associée à ce qui a été appelée une tempête cytokinique. Les lymphocytes, dont j'ai parlé, sont très bas. Quand ils sont inférieurs à 500, ceci a une valeur pronostique très mauvaise. Il existe, aussi, à ce stade, des marqueurs des réactions inflammatoires, et ce qui est très particulier à cette maladie, des troubles de la coagulation entraînant des thromboses et des embolies pulmonaires souvent mortelles. A ce stade, il est possible que les immunomodulateurs ou les anticorps monoclonaux, contre un certain nombre d'interleukine, aient une certaine efficacité. Il faut noter que ces produits ont été prescrits chez les réanimateurs, hors AMM et hors projet de recherche, pour tenter de sauver les

malades. Il faut noter les enseignements importants de cette maladie que les stratégies mises en place par les réanimateurs de leurs réseaux de communication et leur qualité, a permis d'obtenir des taux de mortalité parmi les plus bas du monde. A Marseille, la mortalité est de l'ordre de 9 à 10%, ce qui, pour des syndromes de détresse respiratoire, équivaut à moins de la moitié de ce que l'on a l'habitude de voir. Très rapidement, ils ont anticoagulé les malades pour empêcher les embolies pulmonaires, et la gestion de ces malades a été tout à fait exceptionnelle. Je pense que l'Etat devrait avoir l'expression d'une reconnaissance très particulière pour les réanimateurs, qui ont fait des exploits, et sans qui la mortalité dans ce pays aurait probablement été le double de ce qu'elle a été.

7- S'agissant du remdésivir, que vous inspirent les informations circulant dans la littérature scientifique sur ce traitement (conclusions¹ publiées le 10 avril 2020 dans le New England Journal of Medicine relevant une amélioration de l'état clinique de 68 % des patients qui se sont vu administrer du remdésivir à titre compassionnel ; résultats encourageants de l'essai conduits les NIH américains²) ? Le remdésivir doit-il être envisagé uniquement dans des formes graves ou sévères ?

Concernant le Remdesivir, pour l'instant aucune publication ne m'a convaincu de son efficacité, et je doute profondément qu'il y ait une place pour le Remdesivir, malgré les informations préliminaires données, même sans le moindre substrat. En effet, le Remdesivir est un médicament anti viral, et comme je le disais, les antiviraux sont utiles au début. De plus, le Remdesivir est aussi un médicament très toxique, qui entraîne des insuffisances rénales, qui est particulièrement difficile à utiliser ; et qui ne peut pas être vraiment utilisé

¹ J. Grein *et al.*, « Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19 », *New England Journal of Medicine*, 10 avril 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.

² « Les États-Unis annoncent que le remdésivir agit contre le Covid-19 », *Le Nouvel observateur*, 29 avril 2020.

dans les phases précoces, ce qui est la raison pour laquelle les essais qui ont été mis en place, autour de l'idée d'utiliser le Remdesivir, ne comportaient que des formes graves.

Dans les formes graves, le problème est moins celui d'un antiviral, il reste peu de virus que celui de la réaction inflammatoire, et dans ces conditions, la chance que le Remdesivir entraîne une augmentation de l'espérance de vie est faible et n'a jamais été démontrée à ce jour. Il y a au moins deux très grandes études qui sont sorties. Il est à noter que, d'ailleurs, le décès a été retiré du premier marqueur à analyser dans l'immense étude internationale qu'a rapportée le Docteur Fauci sur le Remdesivir. Je vous ai joints les éléments qui montrent que, à partir du 14 Avril, les gens, qui dirigeaient cet essai, savaient qu'il n'y aurait pas d'amélioration sur la mortalité, et que ça a cessé d'être le premier marqueur de l'efficacité. En pratique, le Remdesivir est un médicament un peu orphelin, qui n'a pas fait la preuve de son efficacité dans Ebola, et qui ne sera probablement pas utilisé non plus.

8- S'agissant de la combinaison lopinavir/ritonavir, une étude conduite en Chine publiée le 18 mars 2020 conclut à l'absence de bénéfice par rapport au traitement symptomatique de la maladie. Le HCSP estime, néanmoins, dans son avis du 23 mars 2020, qu'il n'est pas exclu que l'association lopinavir/ritonavir puisse avoir une efficacité si le traitement est entrepris tôt dans l'évolution de la maladie. Pourtant, les recommandations du HCSP continuent de n'envisager l'administration de cette association que pour des patients atteints de pneumonie oxygène-requérante ou d'une défaillance d'organe. Ne faudrait-il pas également prévoir son administration au début de l'infection ? L'essai « Covidaxis » conduit par le CHU de Saint-Étienne devrait-il permettre, selon vous, de répondre à cette question ?

Concernant le lopinavir/ritonavir, une étude a été publiée qui a définitivement mis ce produit hors course pour le traitement du Coronavirus.

9- S'agissant de l'hydroxychloroquine, est-on parvenu à élucider le mécanisme d'action par lequel elle parvient à inhiber la réplication du SARS-CoV-2 in vitro ? Quels sont les mécanismes d'action qui peuvent expliquer une maximisation de l'efficacité de l'hydroxychloroquine lorsqu'elle est associée à l'azithromycine (inhibition de réplication du virus, prévention d'infection pulmonaire...) ?

Concernant l'hydroxychloroquine, il y a de très nombreuses hypothèses concernant la raison de son efficacité. Certaines sont basées sur ce que nous connaissons déjà depuis 25 ans, dans mon laboratoire, et qui est la raison pour laquelle j'utilise l'hydrochloroquine pour certaines infections bactériennes chroniques (23) **Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med 2007 Jan 4;356(1):55-66.**

The discovery of whipple's disease and its causative bacterium, Tropheryma whipplei, is a prime example of how modern technologies have contributed to medical knowledge. Although Whipple's disease was first described in 1907,¹ the first successful culture of T. whipplei was performed nearly a century later, in 2000. This accomplishment led to a new level of understanding of the disease.

(24) **Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev 2017 Jan;30(1):115-90.**

Coxiella burnetii is the agent of Q fever, or "query fever," a zoonosis first described in Australia in 1937. Since this first description, knowledge about this pathogen and its associated infections has increased dramatically. We review here all the progress made over the last 20 years on this topic. C. burnetii is classically a strict intracellular, Gram-negative bacterium. However, a major step in the characterization of this pathogen was achieved by the establishment of its axenic culture. C. burnetii infects a wide range of animals, from arthropods to humans. The genetic determinants of virulence are now better known, thanks to the achievement of determining the genome sequences of several strains of this species and comparative genomic analyses. Q fever can be found worldwide, but the epidemiological features of this disease vary according to the geographic area considered, including situations where it is endemic or hyperendemic, and the occurrence of large epidemic outbreaks. In recent years, a major breakthrough in the understanding of the natural history of human infection with C. burnetii was the breaking of the old dichotomy between "acute" and "chronic" Q fever. The clinical presentation of C. burnetii infection depends on both the virulence of the infecting C. burnetii strain and specific risks factors in the infected patient. Moreover, no persistent infection can exist without a focus of infection. This paradigm change should allow better diagnosis and management of primary infection and long-term complications in patients with C. burnetii infection.

Il est à noter que j'ai traité plus de 3000 patients avec ce traitement, qui est le traitement de référence dans le monde entier, concernant deux maladies : la Fièvre Q d'une part, et la

maladie de Whipple d'autre part. Il est à noter que l'hydroxychloroquine joue un rôle contre les auto-anticorps, en particulier les anticorps antiphospholipides qui donnent des endocardites, des thromboses et des embolies, et qui semblent dans un certain nombre de cas, associées à cette maladie (25) **Melenotte C, Epelboin L, Million M, Hubert S, Monsec T, Djossou F, et al. Acute Q Fever Endocarditis: A Paradigm Shift Following the Systematic Use of Transthoracic Echocardiography During Acute Q Fever. Clin infect dis 2019 Nov 13;69(11):1987-95.**

BACKGROUND: As Q fever, caused by *Coxiella burnetii*, is a major health challenge due to its cardiovascular complications, we aimed to detect acute Q fever valvular injury to improve therapeutic management.

METHODS: In the French national reference center for Q fever, we prospectively collected data from patients with acute Q fever and valvular injury. We identified a new clinical entity, acute Q fever endocarditis, defined as valvular lesion potentially caused by *C. burnetii*: vegetation, valvular nodular thickening, rupture of chorda tendinae, and valve or chorda tendinae thickness. To determine whether or not the disease was superimposed on an underlying valvulopathy, patients' physicians were contacted. Aortic bicuspidy, valvular stenosis, and insufficiency were considered as underlying valvulopathies. **RESULTS:** Of the 2434 patients treated in our center, 1797 had acute Q fever and 48 had acute Q fever endocarditis. In 35 cases (72%), transthoracic echocardiography (TTE) identified a valvular lesion of acute Q fever endocarditis without underlying valvulopathy. Positive anticardiolipin antibodies (>22 immunoglobulin G-type phospholipid units [GPLU]) were independently associated with acute Q fever endocarditis (odds ratio [OR], 2.7 [95% confidence interval {CI}, 1.3-5.5]; $P = .004$). Acute Q fever endocarditis (OR, 5.2 [95% CI, 2.6-10.5]; $P < .001$) and age (OR, 1.7 [95% CI, 1.1-1.9]; $P = .02$) were independent predictors of progression toward persistent *C. burnetii* endocarditis.

CONCLUSIONS: Systematic TTE in acute Q fever patients offers a unique opportunity for early diagnosis of acute Q fever endocarditis and for the prevention of persistent endocarditis. Transesophageal echocardiography should be proposed in men, aged >40 years, with anticardiolipin antibodies >60 GPLU when TTE is inconclusive or negative.

La **maladie à COVID 19**, à la fin, comporte des anticorps extrêmement élevé, y compris contre le virus, et ceci ne laisse pas supposer que les médicaments antiviraux puissent avoir une activité dans les formes graves tardives (26) **Edouard S, Colson P, Melenotte C, De Pinto F, Thomas L, La Scola B, et al. Evaluating the serological status of COVID-19 patients using an indirect immunofluorescent assay, France. J Clin Microbiol 2020;Submitted.**

ABSTRACT

An indirect immunofluorescent assay was developed in order to assess the serological status of 888 RT-PCR-confirmed COVID-19 patients (1,302 serum samples) and controls in Marseille, France. Incorporating an inactivated clinical SARS CoV-2 isolate as the antigen, the specificity of the assay was measured as 100% for IgA titre $\geq 1:200$; 98.6% for IgM titre $\geq 1:200$; and 96.3% for IgG titre $\geq 1:100$ after testing a series of negative controls as well as 150 serums collected from patients with non-SARS-CoV-2 Coronavirus infection, non-Coronavirus pneumonia and infections known to elicit false-positive serology. Seroprevalence was then

measured at 3% before a five-day evolution up to 47% after more than 15 days of evolution. We observed that the seroprevalence as well as the titre of specific antibodies were both significantly higher in patients with a poor clinical outcome than in patients with a favourable evolution. These data, which have to be integrated into the ongoing understanding of the immunological phase of the infection, suggest that serotherapy may not be a therapeutic option in patients with severe COVID-19 infection. The IFA assay reported here is useful for monitoring SARS-CoV-2 exposure at the individual and population levels.

Par ailleurs, le rôle de la chloroquine est extrêmement complexe sur les récepteurs, sur le trafic intracellulaire, mais surtout sur l'acidification des vacuoles, dans lesquelles les microbes rentrent et se préparent à devenir infectieux. Ce qui est un rôle général. Il est possible que la synergie avec l'azithromycine, qui est vraiment spectaculaire, soit due au fait que l'entrée de l'azithromycine soit facilitée par l'hydroxychloroquine, ou son activité facilitée par la baisse de l'acidité des vacuoles liée à l'hydroxychloroquine.

10- Que répondez-vous aux critiques méthodologiques formulées sur les études publiées par l'IHU Méditerranée Infection sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement du covid-19 et de son association avec l'azithromycine ? L'ensemble des études de l'IHU en lien avec le covid-19 ont-elles été validées et autorisées par l'ANSM et un CPP ?

Sur le plan méthodologique, tous les travaux peuvent faire l'objet de critique. Le choix d'avoir un groupe comparatif externe, plutôt que de randomiser, est un choix personnel que j'ai toujours utilisé, et qui, méthodologiquement, n'est ni plus ni moins robuste que les études randomisées, qui ont surtout été développées par l'industrie pharmaceutique pour démontrer les effets mineurs pour lesquels il existait de nombreux biais, en particulier aux conflits d'intérêts. Dans cette affaire, nous n'avions bien sûr aucun conflit d'intérêt. Les collègues niçois, n'ayant pas la possibilité d'utiliser notre protocole, constituaient pour nous un groupe témoin parfait. L'ajout de l'azithromycine étant banal pour les pneumonies. Son efficacité a été une surprise pour nous du fait de la rapidité de son action sur le portage virale, c'est ce qui nous a amenés à penser que, compte tenu du fait que les tests réalisés

montraient une différence significative malgré le faible échantillon, pour des raisons d'éthique, nous ne pouvions pas continuer à faire une étude ne tenant pas compte des résultats préliminaires, comme ceci se fait dans absolument tous les essais thérapeutiques bien menés.

A cet égard, l'absence de critique méthodologique sur des papiers, qui sont absolument impossibles à soutenir, laisse rêveur. A cet égard, je voudrais dire que j'ai eu probablement une expérience éditoriale supérieure à celle de tous mes collègues français. J'ai été rédacteur en chef du Journal Européen de maladies infectieuses (CMI), je suis rédacteur en chef associé du Journal Emerging Infectious Disease, je suis dans l'Editorial board du Lancet Infectious Disease et Clinical Infectious Disease, qui sont les deux journaux les plus cités avec Emerging Infectious Disease et Clinical Microbiology and Infection. Dans le domaine des maladies infectieuses, je suis le seul français présent comme Editorial consultant du Lancet, donc j'ai une particulière habitude de l'évaluation des papiers et j'ai publié plus de 3500 articles. Je reconnais que je n'aurais jamais accepté le papier publié dans le New England Journal of Medicine, ni d'ailleurs celui publié par nos collègues français dans le Lancet Infectious Disease, ni les deux papiers dont vous faites l'écho, non pas pour des raisons personnelles, parce que je pense que la science doit rester neutre et que l'issue des travaux me contredisant ne me gêne pas, mais parce que simplement sur le plan de la méthode, ils représentent soit des étourderies difficiles à accepter, soit de la manipulation de données. Comme il existait, dans chacune de ces études, des conflits d'intérêt chez les auteurs, je suis tenté de penser qu'il y avait une manipulation.

Pour prouver un conflit d'intérêt à l'usage de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine, il faut vraiment préférer des mensonges d'un autre monde.

L'ensemble des études de l'IHU, au départ, ont été validées lorsqu'il s'agissait de tester l'hydroxychloroquine sur un bras unique par l'ANSM. Je suis, depuis, harcelé par le Directeur de l'ANSM et je lui réponds à chaque fois. Bien sur, il y avait eu un CCP, et je vous signale que l'on m'a même obligé à demander un CPP pour faire un écouvillon aux gens revenant de Chine pour tester leur contagiosité ce qui est surréaliste.

10. *Que répondez-vous aux critiques méthodologiques formulées sur les études publiées par l'IHU Méditerranée Infection sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement du covid-19 et de son association avec l'azithromycine ? L'ensemble des études de l'IHU en lien avec le covid19 ont elles été validées et autorisées par l'ANSM et un CPP ?*

Je reconnais que j'ai été très surpris qu'on nous demande de faire un CPP pour faire un écouvillonnage pharyngé pour proposer aux patients de les tester pour savoir s'ils étaient contaminés ou pas. Mes collaborateurs m'ont fait part de la surprise que manifestaient les patients, qu'on leur fasse signer des papiers avec une quantité d'informations, pour les prélever, pour savoir s'ils étaient contagieux ou pas. Il semble donc qu'il y ait une espèce d'envahissement cérébral de la méthodologie pour des questions qui ne le méritent pas. J'ai communiqué, sur le point thérapeutique, avec le Directeur Général de la Santé. Nous avons considéré que, du fait de notre responsabilité de médecins soignants, compte tenu de la donnée de la littérature, et compte tenu de notre étude rapportée dans le domaine des soins, la meilleure option, comme contrat entre le médecin et son patient, était la possibilité d'utilisation de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. Il est à noter, comme ceci a été rappelé par le Conseil de l'Ordre et par le Directeur Général de la Santé, que ceci fait l'objet d'un rapport de confiance entre le médecin et son malade, et que la nature de ce rapport date du début de la médecine. Le Conseil d'Etat a tranché sur la possibilité d'usage en général, pas les médecins.

11. Quel est votre sentiment sur les études dont les résultats ne sont a priori pas en faveur de l'efficacité de l'hydroxychloroquine (étude3 française publiée le 28 mars 2020, étude4 conduite en Chine et publiée le 3 mars 2020, étude de Mathieu Mahévas5) ?

J'ai déjà répondu à ces questions, et je souhaiterais qu'il y ait une enquête sur l'étude de Mathieu Mahévas pour expliquer pourquoi il a transféré les patients traités par hydroxychloroquine, dans le groupe témoin, afin de voir si, le fait de les éliminer pour des raisons que je comprendrais mal, ou de les remettre dans le bon groupe, change les données présentées, et de savoir pourquoi les déclarations de conflits d'intérêt avec les produits concurrents Gilead ne sont pas mentionnés. Je vous envoie une copie de l'abstract du prochain travail que nous sommes en train de soumettre qui en fait la plus grande série mondiale de patients traités.

Abstract Background:In Marseille, France, we proposed early and massive screening for COVID-19. Hospitalization and treatment with hydroxychloroquine and azithromycine (HCQ-AZ) was proposed for the positive cases. **Methods** We retrospectively report the clinical management of 3,737 patients including 3,054 (81.7%) treated with HCQ-AZ for at least three days and 683 (18.3%) patients with other treatments ("others"). Outcomes were death, transfer to Intensive care Unit (ICU), > 10 days hospitalization and viral shedding. **Results** Testing 101,522 samples by PCR from 65,993 individuals, we diagnosed 6,836 patients (10.4%) including 3,737 included in our cohort. Mean age was 45 (sd 17) and 45% were male. We performed 1,835 low-dose CT-scan highlighting lung lesions in 581 of the 953 (61%) patients with little clinical symptoms (NEWS score = 0). Mortality rate and risk of transfer in ICU was significantly lower in HCQ-AZ than in others (0.5% vs 2.8% and 0.8% versus 6.1%, $p < 0.05$). Treatment by HCQ-AZ (OR, 0.21, 95% CI, 0.13;0.36, $p < 0.001$) was associated with a decreased risk of death and transfer in ICU. Viral shedding was shorter at day 10 in patients with HCQ-AZ ($p < 0.001$). **Conclusion** Early diagnosis, early isolation and early treatment with at least 3 days of HCQ-AZ allow a significantly better clinical outcome and contagiousity in patients with COVID-19 compared to these treated by other treatments. Long-term follow-up for screening fibrosis will be the next challenge of the management of COVID-19.

12. Que pensez-vous des conditions d'inclusion de l'hydroxychloroquine dans l'essai « Discovery » ? Estimez-vous que la méthodologie employée ne permettra pas d'évaluer de façon optimale l'efficacité de l'hydroxychloroquine en raison de l'absence d'association à l'azithromycine et de sa non administration tôt dans la maladie ?

L'essai Discovery représente les conséquences d'un choix initial, qui était d'utiliser le remdesivir, et celui-ci ne pouvant être utilisé que dans les formes graves du fait de sa toxicité. Il ne testait plus de la prise en charge des formes au début, ce que je pense être une erreur grave et une ignorance scientifique coupable sur la virologie. Toutefois, je ne sais pas ce que sera le résultat, car l'hydroxychloroquine a aussi un rôle modulateur de l'immunité et de l'inflammation (sur l'IL6), et il est bien possible, qu'y compris à ce rôle, elle puisse jouer un rôle important comme vient de le montrer une vaste étude récente :

(22) Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. MedRxiv 2020;doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379.

Abstract - Importance: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a pandemic with no specific drugs and high mortality. The most urgent thing is to find effective treatments .Objective: To determine whether hydroxychloroquine application may be associated with a decreased risk of death in critically ill COVID-19 patients and what is potential mechanism. Design, Setting and Patients: This retrospective study included all 568 critically ill COVID-19 patients who were confirmed by pathogen laboratory tests despite antiviral treatment and had severe acute respiratory distress syndrome, PAO2/FIO2 <300 with need of mechanical ventilation in Tongji Hospital, Wuhan, between February 1 of 2020 to April 8 of 2020. All 568 patients received comparable basic treatments including antiviral drugs and antibiotics, and 48 of them additionally received oral hydroxychloroquine (HCQ) treatment (200 mg twice a day for 7-10 days). Primary endpoint is mortality of patients, and inflammatory cytokines levels were compared between hydroxychloroquine and non-hydroxychloroquine (NHCQ) treatments.

14. Dispose-t-on de remontées d'informations des bases de données de l'assurance maladie et des hôpitaux sur le niveau de contamination par le covid-19 des personnes déjà traitées avant l'épidémie par l'hydroxychloroquine pour des pathologies chroniques (polyarthrite rhumatoïde, lupus...) ? Ces données ne seraient-elles pas intéressantes pour appuyer une hypothèse d'efficacité à titre préventif de l'hydroxychloroquine ?

Concernant la remontée d'informations sur l'assurance maladie, j'avais été ouvert au Ministre, en lui suggérant de faire rapidement une étude sur les porteurs de Lupus ou de

polyarthrite rhumatoïde, pour savoir quel était leur degré de contamination. Je ne sais pas si cette étude a été menée. Il y a des communications, en Italie, rapportant que le taux d'infections chez les patients qui prennent de l'hydroxychloroquine, pour des maladies inflammatoires, est beaucoup que celui de la population générale. Mais, je n'ai pas encore vu de publication officielle.

15. À ce stade, partagez-vous la position du HCSP selon laquelle les données disponibles ne permettent pas d'envisager l'administration d'un traitement expérimental au début de l'infection ou à titre préventif pour certains publics à risque ?

Concernant la position du Haut Comité de la Santé Publique (HCSP), je pense que, là encore, il est temps de regarder les études publiées sur le danger de l'hydroxychloroquine, avant de prendre une position. A cet égard, il existe un papier que je vous joins, mettant en évidence que chez 900 000 personnes traitées par hydroxychloroquine, il n'y a eu aucune surmortalité et aucun problème cardiaque, observé par rapport à un groupe contrôle de 350 000 personnes. Il n'y aura jamais, ou extrêmement difficilement, d'études portant sur plus d'un million de personnes, ce qui fait que si même des études de cette nature là n'arrivent pas à montrer un risque supplémentaire, je pense que le HCSP devrait reconsidérer sa position en fonction de la réalité des risques liés à ce médicament :

(9) Lane C, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao M. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. MedRxiv 2020;doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551.

Background Hydroxychloroquine has recently received Emergency Use Authorization by the FDA and is currently prescribed in combination with azithromycin for COVID-19 pneumonia. We studied the safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin. **Methods** New user cohort studies were conducted including 16 severe adverse events (SAEs). Rheumatoid arthritis patients aged 18+ and initiating hydroxychloroquine were compared to those initiating sulfasalazine and followed up over 30 days. Self-controlled case series (SCCS) were conducted to further establish safety in wider populations. Separately, SAEs associated with hydroxychloroquine-azithromycin (compared to hydroxychloroquine-amoxicillin) were studied. Data comprised 14 sources of claims data or electronic medical records from Germany, Japan, Netherlands, Spain, UK, and USA. Propensity score stratification and calibration using negative control outcomes were used to address confounding. Cox models were fitted to estimate calibrated hazard ratios (CalHRs) according to drug

use. Estimates were pooled where $I^2 < 40\%$. **Results** Overall, 956,374 and 310,350 users of hydroxychloroquine and sulfasalazine, and 323,122 and 351,956 users of hydroxychloroquine-azithromycin and hydroxychloroquine-amoxicillin were included. No excess risk of SAEs was identified when 30-day hydroxychloroquine and sulfasalazine use were compared. SCCS confirmed these findings. However, when azithromycin was added to hydroxychloroquine, we observed an increased risk of 30-day cardiovascular mortality (CaHR 2.19 [1.22-3.94]), chest pain/angina (CaHR 1.15 [95% CI 1.05-1.26]), and heart failure (CaHR 1.22 [95% CI 1.02-1.45]). **Conclusions** Short-term hydroxychloroquine treatment is safe, but addition of azithromycin may induce heart failure and cardiovascular mortality, potentially due to synergistic effects on QT length. We call for caution if such combination is to be used in the management of Covid-19. **Trial registration number:** Registered with EU PAS; Reference number EUPAS34497 (<http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34498>). The full study protocol and analysis source code can be found at <https://github.com/ohdsi-studies/Covid19EstimationHydroxychloroquine>.

16. Pensez-vous qu'en l'état des données disponibles et compte tenu de l'urgence sanitaire, les recommandations en matière de prise en charge des patients atteints de covid-19 doivent être réactualisées ?

Je pense que les choix doivent toujours être réactualisés. Un des problèmes majeurs, que j'ai eu l'occasion de souligner à plusieurs reprises, y compris dans mon dernier livre « Epidémies, vrais dangers et fausses alertes », édition Michel Lafon, (pardon pour ce conflit d'intérêt), est que l'état doit réactualiser ses positions en permanence « tout dépend des circonstances ». Il faut éviter d'être orgueilleux, et de se figer dans une position initiale quand celle-ci ne fait pas la preuve de son efficacité.

Les perspectives de la mise au point d'un vaccin

17. Quelles sont les principales difficultés que vous identifiez aujourd'hui pour la mise au point d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 (en comparaison de la vitesse avec laquelle des vaccins ont pu être développés contre la grippe H1N1) ?

18. Parmi les différentes technologies aujourd'hui envisagées pour le développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 (protéines recombinantes, modification du génome du vaccin de la rougeole, ARN messenger ou ADN...), quelle serait, selon vous, la piste la plus prometteuse ?

19. Êtes-vous confiant sur la mise au point d'un vaccin dans un délai de 18 mois (alors qu'aucun vaccin n'a encore été commercialisé jusqu'ici sur un coronavirus humain) ?

Concernant les vaccins, je ne suis pas sûr qu'un vaccin, pour une maladie dont on ne sait pas si elle existera l'année suivante, soit réellement autre chose qu'un pari. Il n'empêche

qu'il faut bien que certains prennent des paris, mais la route est longue, en particulier en termes de sécurité pour une maladie dont la mortalité devrait être située entre 1 et 2,5%. Les exigences de sécurité, pour un vaccin de cette nature, prennent plusieurs années, en général. Il me paraît difficile, en dehors de l'état de panique, que ceci pourrait jouer un rôle rapidement.

20. En cas de mise au point d'un vaccin efficace contre le SARS-CoV-2, quelles devraient être, selon vous, le sens des recommandations en matière de couverture vaccinale de la population ? Préconiserez-vous une vaccination limitée à certaines catégories de personnes et de personnels, ou préconiserez-vous une vaccination de l'ensemble de la population, y compris des enfants ? Faudrait-il s'engager dans une vaccination obligatoire ou ne peut-on, en matière de vaccination des adultes, qu'envisager une vaccination facultative ?

J'ai la plus grande incompréhension sur les recommandations vaccinales, concernant des vaccins pourtant très anciens « La vérité sur les vaccins » ed Lafon. Il n'y a aucune homogénéité sur les recommandations vaccinales en Europe, où il existe 23 programmes de vaccination différents, aucun rapport entre nos recommandations vaccinales et celles des Etats-Unis, et des vaccins extrêmement importants et efficaces comme celui de la varicelle (plusieurs de centaines de milliers de cas en France, par an), le rotavirus (plusieurs de centaines de milliers de cas), le papillomavirus (qui jusqu'à un passé récent, n'avait pas été recommandé chez les hommes, à la différence de l'Angleterre et des Etats-Unis), sur recommandation du Haut Conseil de Santé Publique, plus l'absence de mise en place d'une vaccination pour la grippe des enfants (la grippe aura tué probablement plus d'enfants cette année que le COVID, à la différence des sujets âgés), amène à penser que la création d'un vaccin, en dehors de son aspect symbolique, ne débouche pas nécessairement sur un usage, compte tenu du retard pris à l'usage de vaccins dont l'intérêt a été démontré dans de très nombreux pays. Je pense qu'il est plus urgent d'avoir une réflexion sur les vaccins existants

actuellement, que sur les vaccins sur une maladie dont on ne sait pas si elle sera encore présente l'année prochaine.

Les recommandations en matière de dépistage

21. Quelle évaluation faites-vous des recommandations des autorités sanitaires en matière de dépistage ? D'une manière générale, quel est votre sentiment sur les difficultés rencontrées pour faire monter en charge les tests PCR ?

Concernant le dépistage, personnellement, je reste convaincu que, pour les maladies infectieuses, il faut les diagnostiquer, les isoler quand elles sont contagieuses, et les traiter. Je n'ai pas changé mon attitude, concernant ce domaine sur lequel j'ai commencé à travailler comme interne il y a 42 ans (hélas). J'avais identifié l'absence de structures de taille suffisante hospitalo-universitaires, pour prendre en charge ce type de problème. La recherche est une chose, la prise en charge des malades en est une autre. Il faut essayer de les regrouper sur des sites uniques. C'était l'objet de mon rapport, en 2002/2003, qui proposait la création de cet infectiopôle pour faire face à des crises sanitaires de cette nature (Rapport public- Rapport sur le bioterrorisme- Didier Raoult-Juillet 2003). J'avais fait ce rapport à la suite de la crise du « bioterrorisme » où, au bout de 48 heures, il n'y avait plus que notre laboratoire qui était capable d'analyser les poudres, ne contenant d'ailleurs pas de bactérie du charbon. Cette incapacité de répondre à des situations de crise m'avait inspiré cette opinion, et je n'en ai pas changé depuis sur ce point.

Les difficultés rencontrées pour faire monter en charge les tests PCR ont été de deux natures. L'opinion que ce diagnostic faisait l'objet du monopole de deux Centres Nationaux de Référence, qui sont un archaïsme (de mon point de vue). La compétence ne se décrète pas par la création de Centres Nationaux de Référence, mais par la réalité. Les Centres Nationaux de Référence, au moins celui de l'Institut Pasteur n'a pas les moyens de monter

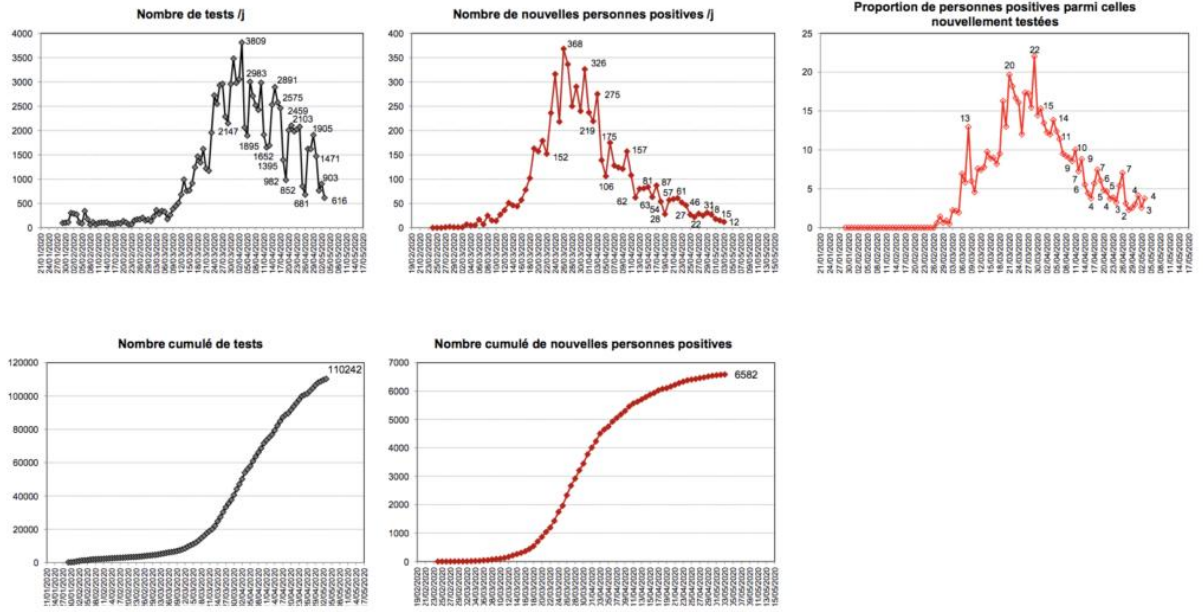
en charge pour faire des milliers de tests. Dans un laboratoire que je dirige à Marseille, nous faisons déjà 300 000 PCR par an, ce qui veut que la montée en charge pour résoudre ce type de problème ne pose pas de problème de saut quantitatif, ce qui amène à réfléchir. Peut-être aurait-il fallu, dès le départ, s'adresser au contraire, puisque les hôpitaux publics ne sont pas capables de s'organiser, aux laboratoires privés ou vétérinaires qui sont, eux à même, de gérer des milliers de tests diagnostiques (tels Eurofins ou Cerballiance), ou de demander à des industriels de rapidement intégrer les tests concernant le coronavirus dans leur panel. (Pour ce domaine, j'ai un conflit d'intérêt, je fais du Conseil d'Administration de la Fondation Mérieux, qui elle-même est une des fondatrices de mon IHU).

22. Quel bilan pouvez-vous faire à ce stade de la campagne de dépistage massive engagée par l'IHU ? Comment at-il été rendu possible alors que le nombre de tests pratiqués était ailleurs limité ? Quels en sont les enseignements ?

Ce que nous avons fait à l'IHU correspondait à quelque chose de banal : il s'agissait de répondre à la demande des personnes qui avaient été exposées, ou des personnes qui étaient malades, au fur et à mesure que l'épidémie s'est développée. Nous avons eu jusqu'à 25% de personnes détectées positives, et de ce fait nous avons été les seuls à avoir des données qui ont pu être transférées au gouvernement.

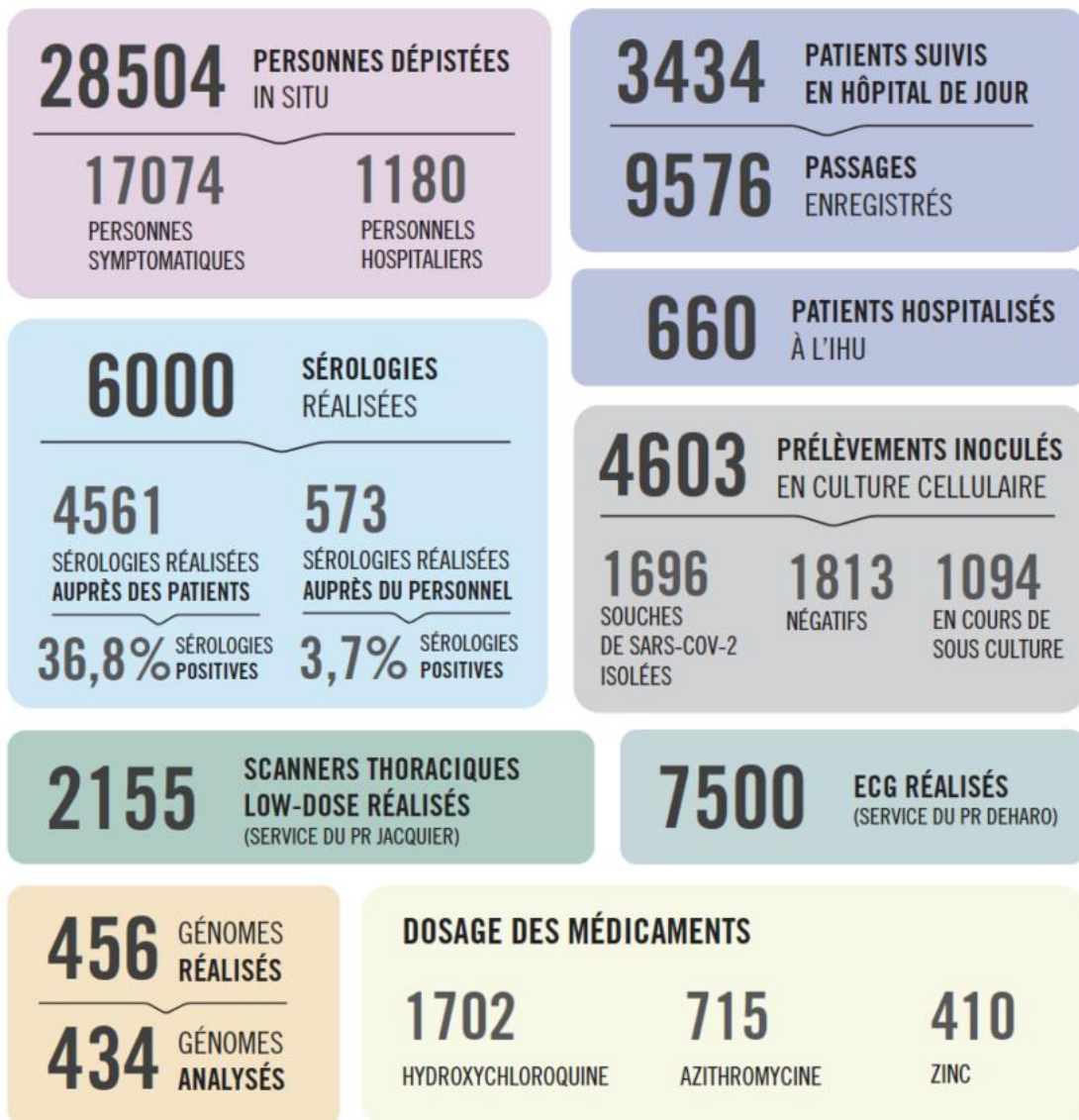
Cinétiques du nombre total de tests réalisés hors et dans AP-HM au 04/05/2020

TOUS SITES



Chiffres clés au 04/05/2020

CHIFFRES CLÉS - AU 04 MAI



Notre travail a été essentiel sur l'incidence sur les enfants (très peu de porteurs asymptomatiques, charge virale basse et non pas élevée comme dans la grippe, montrant qu'ils n'étaient pas les vecteurs de la maladie)

(27) Colson P, Tissot-Dupont H, Moran A, Boschi C, Ninove L, Esteves-Vieira V, et al.

Children account for a small proportion of diagnoses of SARS-CoV-2 infection and do not exhibit greater viral loads than adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;In Press.

Objectives SARS-CoV-2 has emerged among humans in China since December 2019 and has now spread outside this country. Chinese reports have suggested that children are less affected than adults, but scarce data have been reported so far and no data are available for France. **Methods** We analyzed the number of SARS-CoV-2 RNA tests of respiratory samples sent to our laboratory between end of February and mid-March 2020. Clinical symptoms and mortality rate were analyzed among SARS-CoV-2-positive patients sampled in Marseille university hospitals. **Results** Between February, 27th and March 14th, 2020 we performed SARS-CoV-2 RNA testing on respiratory samples from 4,050 individuals and diagnosed 228 cases. Among 99 documented cases, 2 (both >85 year-old and admitted with acute respiratory distress) died (2.0%), while children in our series were majoritarily asymptomatic. We observed an increasing incidence (7.4-fold rise) of positive tests between 1-5 year and 45-65 years, then a decrease >65 years. The proportion of positive subjects was significantly lower among children whose age was 0-1 year (0%), 1-5 years (1.1%) and 5-10 years (3.6%) than among subjects >18 years (6.5%). In addition, SARS-CoV-2-positive children exhibited viral loads that do not differ significantly compared to those of adults, proportion of high viral loads (Ct<19) being 0%, 0% and 9% for subjects <10 years, between 10-18 years and >18 years, respectively. **Conclusion** Thus, children and adolescents accounted for a low proportion of SARS-CoV-2 infections and did not exhibit higher viral loads than adults, and they may not contribute significantly to the virus circulation.

Nous avons pu montrer la courbe en cloche avant que celle-ci ne soit révélée par l'analyse des taux de présence en réanimation, qui étaient les seuls disponibles pendant un temps en France, et qui montrent l'évolution de cette courbe, qui semble s'étirer vers la fin. Ceci a été vu, pour l'instant, dans tous les pays dans lesquels cette maladie a sévi. Il est intéressant de voir que, là aussi, des fantasmes sur les rebonds ou sur les deuxièmes vagues ont circulé sans aucune base publiée. Je vous joins, à cet égard, un très joli travail réalisé par Singapour, montrant l'évolution en cloche de la maladie dans tous les pays où ceci a été étudié (<https://ddi.sutd.edu.sg/when-will-covid-19-end/>) et nous avons la même. Ces travaux montrent que pour l'instant la théorie du rebond ne bénéficie d'aucun antécédent réel.

23. Dispose-t-on aujourd'hui de données sur la durée d'immunisation dont bénéficie une personne guérie du covid19 ?

Nous ne savons pas combien de temps les personnes sont immunisées. La population ne semble pas très immunisée. Nos études préliminaires montrent 3% de patients présentant des anticorps. L'idée, encore une fois, que cette maladie aigue ne soit pas immunisante parait un paradoxe. C'est une maladie, qui, au contraire, est trop immunisante dans les formes graves. De ce point de vue, la question sur la perfusion de plasma hyper immunisée est une question complexe. Il est possible que ceci joue un rôle au début de la maladie, mais certainement pas à la fin, au moment où, au contraire, il y a plutôt trop d'anticorps que pas assez. Nous sommes les seuls à avoir ces données (26). *Edouard S, Colson P, Melenotte C, De Pinto F, Thomas L, La Scola B, et al. Evaluating the serological status of COVID-19 patients using an indirect immunofluorescent assay, France. J Clin Microbio, 2020. Submitted.*

24. En cas de mise au point de tests sérologiques et TROD fiables, faut-il, selon vous, réserver les tests sérologiques à certaines catégories de personnes ou serait-il pertinent de les étendre à l'ensemble de la population ou de les envisager pour améliorer notre cartographie épidémiologique ? Une vente libre en officine pourrait-elle être envisagée ?

Concernant les tests sérologiques et de dépistage, ils auront plus un intérêt épidémiologique, un intérêt d'évaluation sur les mesures des protections des personnels (par exemple, nous avons testé nos personnels à l'IHU et montré que le taux de positivité n'était que de 3% en fin d'épidémie, ce qui montre que les mesures de protection du personnel, à l'IHU, ont été suffisamment efficace pour éviter qu'ils prennent des risques

particuliers, la prévalence des anticorps dans cette population n'étant pas différente de celle de la population non exposée).

Les recommandations en matière de port de masques de protection

25. Dans le cadre du déconfinement, quelles seraient vos recommandations en matière de port de masques de protection, notamment en population générale ? Doit-on envisager un port obligatoire des masques « alternatifs » en tissu pour tous, y compris en dehors des transports en commun ?

Concernant les masques, la question se pose de multiples façons. Sur le plan virologique, le port d'un masque dans la rue n'a probablement pas d'effet protecteur. Il a des effets protecteurs à moins de 30 ou 40 centimètres d'une personne infectée, et qui tousse. Sur le plan des sciences sociales, les choses sont plus complexes et je ne sais pas vraiment les juger. Il est clair que de porter un masque change l'aspect de la circulation, et attire l'attention sur le risque de contagiosité, empêche probablement les rapports sociaux trop proches, et joue peut être un rôle. Dans ce sens, la recommandation gouvernementale actuelle, qui apparaît un peu comme du laisser faire, me paraît elle relativement raisonnable, compte tenu du fait que, si même une seule partie de la population porte des masques, ce rappel du risque épidémique sera peut être suffisant pour empêcher de reprendre des rapports sociaux trop proximaux.

En conclusion, notre expérience comme celle des pays qui ont eu une politique rationnelle, n'ont pas été conseillés par des scientifiques ayant l'expérience des épisodes épidémiques et n'ayant aucun conflit d'intérêt, n'ont pas été sélectionnés parmi ceux investis dans contre la dernière guerre contre les microbes qui étaient le SIDA. Ils ont réalisé la même politique : de très nombreux dépistages, isolement des patients par hospitalisation

ou dans des hôtels libérés (comme en Israël). Eventuellement, confinement de quartiers ou de zones présentant de nombreux cas et dans la plupart des pays, traitement à base soit de chloroquine soit de tous les produits existants comme cela a souvent le cas en Chine où les recommandations ont été d'utiliser tous les antiviraux disponibles en essayant de ne pas dépasser 3 à la fois. Cette attitude de base qui est l'attitude médicale a amené tous les pays qui avaient mis en place cette stratégie à avoir une mortalité très faible. Le paradoxe apparemment dans notre situation comme celle des pays européens et des Etats Unis, est que les pays les plus riches ont eu la mortalité la plus forte car ils sont restés désarmés devant cette épidémie. La multiplication des tests est arrivée très tardivement. Nous sommes actuellement à la fin de l'épidémie. Les isolements ont été faits sur un mode de quarantaine et non pas sur un mode de Lazaret, que nous connaissons bien à Marseille. Nous savons à Marseille, depuis plusieurs siècles, que le Lazaret (on isole les malades) a un intérêt (comme les avaient les sanatoriums) mais que la quarantaine (on confine tout le monde) ne fonctionne pas (elle consiste à enfermer des gens contagieux avec des non contagieux) et il se passe ce qui s'est passé sur les bateaux comme le Diamond Princess ou le Charles de Gaulle qui sont des exemples typiques de ce qu'est le confinement sans test préalable. Le bilan de cette maladie qui pourtant n'est pas extrêmement contagieuse comme ceci a été dit (peut être 3 à 4% de la population a été touchée, ici comme dans toutes les zones dans lesquelles cela a sévi), la mortalité est, ou devrait être relativement faible quand il y a une prise en charge raisonnable. Elle est aux alentours de 1-2% dans la plupart des pays qui ont accepté de prendre des mesures efficaces contre les maladies infectieuses, et au total, fait de se retrouver avec les grands pays européens dans une situation où la mortalité a atteint des degrés de cette nature sans que ceci soit directement lié à l'âge ni à l'obésité de la population générale (qui sont des facteurs indépendants de la

mortalité dans l'étude que nous sommes en train de faire), basée sur Health at Glance OCDE 2019. Au total, je pense que cette crise devra à l'avenir, interroger le pays sur le choix de ses experts se basant moins sur des réseaux ou des habitudes que sur des données vérifiables, ce que j'avais déjà écrit en 2003 dans mon rapport. Deuxièmement, se préoccuper très sérieusement des conflits d'intérêts, en particulier maintenant que c'est devenu si facile comme je le conseillais aussi dans mon rapport de 2003 et je conseille de réaliser des Infectiopôles pour mailler le pays, de 6 ou 7 instituts et pas seulement 1 à Marseille comme je le recommandais déjà dans mon rapport de 2003.

Annexe 1 -Note de synthèse sur les liens entre la Fondation Méditerranée Infection et l'industrie pharmaceutique et biomédicale.

NOTE DE SYNTHESE SUR LES LIENS ENTRE LA FONDATION MEDITERRANEE INFECTION ET L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET BIOMEDICALE

Préambule :

La Fondation Méditerranée Infection est une Fondation de Coopération Scientifique de droit privé qui, comme les 6 autres Institut Hospitalo Universitaires de France, a l'obligation de s'autofinancer à l'issue du financement de l'ANR qui prendra fin en 2024. Les partenariats publics/privés sont dans l'essence même du modèle économique des IHU. Il est évident qu'à ce titre tous les IHU ont l'obligation d'aller chercher du financement privé qui peut prendre diverses formes : partenariat annuel, contrats de prestations de services, concession de licences par exemple. C'est bien évidemment le cas de la FMI

Pour information, de 2012 à 2019, ces financements ont représenté **4% du budget de fonctionnement de la Fondation** qui s'est élevé à 48 M€ sur la période.

Les financements perçus de l'industrie pharmaceutique sont intégralement repris ci-après.

1. GROUPE MERIEUX

Sur la période 2012-2019, la Fondation a perçu du Groupe Mérieux **1 465 K€**

1.1 Dotation en qualité de fondateur

En sa qualité de Fondateur, le groupe Mérieux participe à l'instar des autres Fondateurs et dans les mêmes proportions que l'APHM, AMU, l'IRD et l'EFS au fonctionnement annuel de la Fondation :

- Pour les années 2012 à 2015, la dotation annuelle était de 250 000 €
- Pour les six années suivantes elle est de 50 000 €

La moitié de cette dotation est versée par la Fondation Mérieux, l'autre moitié sous forme de don par l'Institut Mérieux.

Ces dotations participent au fonctionnement de la Fondation et ne sont pas affectés à des projets scientifiques.

1.2 Contrat de collaboration scientifique

Par ailleurs, Biomérieux et la FMI ont signé un contrat de collaboration scientifique pour un total de 165 000 € ; la participation de Biomérieux a pris la forme du financement de la bourse doctorale de Shady ASMAR sur la période 2012-2014

Le programme avait pour objets principaux :

- Phase 1 : la détection rapide de la croissance des mycobactéries sur milieux de culture solides et liquides
- Phase 2 : l'étude des méthodes d'identification des mycobactéries sur milieux de culture solides et liquides

La FMI est intervenue en organisant le suivi administratif et académique permettant la participation du doctorant aux activités de recherche envisagées.

L'intégralité du versement perçu a été affecté à cette mission, sans aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat.

2. SANOFI

Sanofi a été partenaire de la Fondation 2012 à 2014 pour une dotation annuelle de 50 000 €, soit 150 000 € pour les 3 ans.

Les dotations des partenaires participent au fonctionnement de la Fondation et ne sont pas affectés à des projets scientifiques.

3. CEVA

Depuis 2012, la FMI a signé le 5/12/2017 avec la société CEVA deux contrats de partenariat aux termes desquels :

- La FMI s'engage à sélectionner un sujet de thèse dans un domaine d'intervention pré-défini, et un étudiant d'AMU pour réaliser un travail de thèse sur ce sujet
- CEVA s'engage à financer le travail de thèse à hauteur de 20 000 € par an par contrat pendant 3 ans
- La FMI assure le pilotage académique dudit travail et à informer CEVA de l'avancement des travaux

Les domaines d'intervention des deux contrats sont :

- l'étude des insectes vecteurs et la recherche thérapeutique dans le domaine des maladies infectieuses, et plus particulièrement de la dirofilariose
- l'étude des insectes vecteurs et la recherche thérapeutique dans le domaine des maladies infectieuses, et plus particulièrement de la leishmaniose

L'intégralité du versement perçu a été affecté à cette mission, sans aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat.

4. VIRBAC

VIRBAC et la FMI ont signé un contrat de collaboration de recherche en date du 12/07/2013 pour une durée de 38 mois , la Fondation intervenant en **simple qualité de gestionnaire administrative et financière du contrat pour URMITE.**

L'objet de l'étude est de valider les possibilités de développement et d'exploitation de dérivés de la squalamine « à activité démontrée » dans le domaine des anti-infectieux vétérinaires.

La participation de VIRBAC, versée à la Fondation pour le compte de l'URMITE, s'est élevée à 80 000 € HT sur la période 2013 – 2016. Le reversement à l'Unité URMITE est en cours, sous la forme de prise en charge de réactifs et matériels et sans aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat.

5. AMOEBA

Depuis 2012, AMOEBA et la FMI ont signé trois contrats pour un total de 195 000 € :

En date du 2/11/2015, un contrat de prestation de service a été signé pour la réalisation d'une étude d'interaction entre un produit développé par AMOEBA et 60 souches de bactéries, pour un total de 30 000 €.

En date du 23/12/2015, un second contrat de prestation de service a été signé pour une étude complémentaire à la première étude et pour un total de 10 000 €

Aucun de ces contrats n'a entraîné de reversement de la fondation au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat

Enfin, le 21/03/2017, un contrat de partenariat pour un total de 155 000 € au terme duquel :

- La FMI s'est engagée à réaliser le sujet de thèse sélectionné par AMOEBA
- AMOEBA a financé le travail de thèse sur une période de 2 ans
- La FMI a assuré le pilotage académique dudit travail et informé AMOEBA de l'avancement des travaux

Le sujet de la thèse est : « l'analyse génomique, transcriptomique et protéomique de l'amibe *Williaertia Magna* »

L'intégralité du versement perçu a été affecté à cette mission, sans aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat.

6. I2A

6.1 Dotation en qualité de partenaire

I2A a été partenaire de la Fondation 2013 à 2017 pour une dotation annuelle de 50 000 €, soit 250 000 € pour les 5 ans.

Toutefois, cette dotation n'a été acquittée par I2A qu'à hauteur de 54 166,67 €, le solde, soit 195 833,33 € reste du et fait l'objet d'une procédure en recouvrement de la FMI

En tout état de cause, les dotations des partenaires participent au fonctionnement de la Fondation et ne sont pas affectés à des projets scientifiques.

6.2 Contrat de licence

I2A et la FMI ont signé en date du un contrat de licence de fabrication et de commercialisation de substrat. Ce contrat a donné lieu à la facturation par FMI d'une somme totale de 120 604,18 € dont 15 604,18 € de refacturation de frais de PI

Aucun versement n'a été perçu par la FMI sur ce contrat, sur lequel une procédure en recouvrement est en cours. A fortiori, aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat n'a donc été effectué

7. HITACHI

Hitachi et la FMI ont signé quatre contrats en lien avec une étude relative au diagnostic des maladies infectieuses notamment par l'étude du microbiome, via la technologie de microscopie électronique.

- le premier de ces contrats a été signé le 28/12/2017 pour un total de 176 000 €
- le second a été signé le 21/12/2018 pour un total de 220 000 €
- le troisième a été signé le 29/03/2019 pour un total de 28 600 €
- le quatrième a été signé le 9/12/2019 pour un total de 430 000 €

L'intégralité des versements perçus a été affectée aux études effectuées par la Fondation, sans aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat.

8. LNC THERAPEUTICS

LNC THERAPEUTICS et la FMI ont signé en date du 10/09/2018, un contrat de prestation de recherche et accord de cession de droit de concession commerciale concernant des isolats sélectionnées par et au profit de LNC.

Ce contrat d'un montant initial de 50 000 € HT dont 25 000 € correspondant aux Services et 25 000 € correspondant aux Résultats, a été amendé par voie d'avenant le 20/12/2019, pour ramener de 25 000 € à 7 000 € le second terme du versement.

L'intégralité des versements perçus de LNC a été affectée à cette mission, sans aucun reversement au profit du personnel des unités de recherche engagées dans le contrat.