



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

Le naufrage des « essais cliniques » ! Ou comment les méfaits d'un virus ont pu mettre à mal la rigueur et compromettre la réponse à l'urgence

Rise and fall of clinical trials ! How wrong done by a virus could have undermine rigor and compromises response to emergency



Depuis le début du Covid-19 on recense 2000 essais cliniques déclarés sur le site *Clinical Trials.gov* américain, et 600 environ sur le *Chinese Clinical Trial Registry* (qui ne figurent pas dans le relevé US). Plus de 1000 de ces essais concernent des traitements (et il faut y ajouter les essais chinois que je n'ai pu décompter). J'en relève 337 en Europe dont 113 en France et 271 aux États-Unis.

Sans trop s'avancer qui a jamais vu dans l'histoire et en un temps si court un tel rush sur l'essai médicamenteux ? Qui a jamais vu une telle diffusion médiatique instantanée de tout essai, qu'il apporte quelque résultat préliminaire positifs ou non ?

Pire, toute annonce d'un produit qui serait supposé faire quelque chose est immédiatement l'objet d'une promotion, et on pousse pour que des essais démarrent « *subito* » comme disent nos amis italiens. On se souvient de ce qui s'est passé pour la nicotine, la chlorpromazine, l'ivermectine et d'autres.

Comme le commentait le 29 mai, le *Quotidien du Médecin*, jamais la recherche n'aura semblé être aussi rapide, avec une incroyable réduction des délais d'élaboration par les promoteurs, d'évaluation, de validation d'autorisation des essais par l'ANSM, les CPP. Ce qui prend habituellement des mois a été fait en 15 jours, souvent sept, et même en 48 heures.

L'attente légitime de la population pour des traitements efficaces ne sauraient justifier des méthodes inappropriées, des études bâclées, et encore moins une communication avide d'exclusivité.

La vénérable Académie de médecine s'émeut alors qu'une regrettable dispersion des essais limite la taille des effectifs et réduise la puissance statistique des résultats ; elle dénonce un manque de stratégie globale de riposte à la pandémie. On a assisté à une sorte d'émiettement d'essais, faute de s'être accordés, avec des effectifs souvent trop faibles. Et ces remarques ne valent pas uniquement pour la France, même si la Grande Bretagne semble montrer une performance supérieure pour une meilleure qualité dans l'organisation des essais.

Comme si cette mal-préparation ne suffisait pas, alors qu'il faut du temps, de la réflexion, de la méthode, de l'esprit critique, on s'est rué vers une urgence communicante, sorte d'épidémie de tout dire, tout de suite, sur tout. Inévitablement la population, boostée par les médias, s'est très vite placée dans cette attente où il

est impossible qu'on ne comprenne pas, impossible qu'on ne sache pas. Les chaînes d'information continue fabriquent en permanence un contexte anxiogène dans un débat incessant d'experts, souvent tout à fait compétents et de bonne volonté, mais dont les expressions différentes, les désaccords, les aveux plus ou moins assumés d'ignorance, ou des affirmations sans preuves, aggrave le sentiment que la science est malade.

Après presque six mois d'une frénésie de découverte, qui voulait répondre à l'urgence de pressentir le traitement miracle nécessaire pour stopper le Covid-19, quel bilan peut-on faire ?

Bien entendu, il ne saurait être question ici d'établir une sorte d'état scientifique des résultats déjà connus, et de ceux qu'on espère. Ce n'est que dans plusieurs semaines (au mieux) qu'il pourra être tenté.

Le médicament qu'il faudrait inventer de novo, ne fait pas partie du panel, le développement d'une nouvelle molécule, même dans une famille déjà existante est incompatible avec l'urgence.

Nous ne prendrons ici en compte que les traitements déjà connus, identifiés, espérés qui en raison d'une action antivirale, supposée ou évaluée *in vitro*, pourraient mériter une investigation clinique. À cet instant, on peut déjà dresser une liste de plus de dix noms qui de la nicotine, en passant par l'ivermectine, la chlorpromazine, divers anticorps neutralisants de l'ACE2, divers biomédicaments, antiparasitaires, antigrippaux, le BCG, sans compter quelques médecines traditionnelles chinoises.

Mais on se limitera aux incontournables.

La chloroquine bien sûr, et son codicille associé ou non : l'azithromycine, le remdesivir, le lopinavir avec ou sans interféron. Ils sont censés avoir une action antivirale. Et puis il y a des traitements des symptômes de l'infection Covid-19, dont des anti-cytokine : anti IL-6-tocilizumab, IL-12/IL-23 ustekinumab ou des anti-TNF comme infliximab, adalimumab. Sans oublier le sérum de convalescent.

Que dire au terme de six mois :

Échec total ; à ce jour aucun médicament n'a permis d'identifier un effet positif, pertinent, significatif qui permette de faire une recommandation d'usage, validée (voir *Treatment Guidelines US for Covid-19*).

Soyons plus précis :

- l'hydroxychloroquine, avec ou sans azithromycine (la clarithromycine a aussi été testée) est engluée dans une controverse planétaire dont les méandres ne sont pas à la gloire de la rigueur de la médecine et des essais cliniques. Plus de 250 essais sont en cours ou terminés dans le monde, dont 25 en France ;
- le lopinavir avec ou sans interféron a plutôt, pour l'instant montré des résultats peu probant, sinon négatifs. Nous avons relevé plus de 70 essais, dont 8 en France ; plusieurs ne sont pas terminés ;
- le remdesivir a donné lieu à une trentaine d'essais, dont 8 en France, c'est lui qui pourrait-être le premier montrant une certaine efficacité ;
- pas moins de 52 essais avec du tocilizumab, dont 5 en France ;
- 94 essais avec du sérum de convalescents, 3 en France ;
- 14 études avec le BCG, dont une en France.

Bien évidemment il est beaucoup trop tôt pour valider cette conclusion extrême d'un échec total, et il faut se donner . . . plusieurs mois pour dresser un vrai bilan de cette montagne d'essais cliniques.

D'autant qu'il reste encore tant de questions à éclairer autour de cet incroyable virus, source d'une épidémie comme le monde n'en avait probablement jamais vu depuis cent ans, et dans des conditions tellement différentes.

La sémiologie de la maladie reste à écrire ; la physiopathologie est incroyablement complexe ; l'épidémiologie fera travailler nos meilleurs spécialistes probablement pour plusieurs années, et encore plus si les marées ramènent de nouvelles vagues.

Mais en ce début de juin 2020 comment de pas dénoncer que la non-science, la folie médiatique s'est, en jet continu, immiscée dans l'histoire.

Chloroquine et dérivés, hydroxychloroquine essentielle, sont d'abord frappés.

Lorsque le 25 février 2020 Didier Raoult s'est produit dans une vidéo, annonçant « que l'infection respiratoire (du coronavirus) est la plus facile à traiter qui soit » et que son savoir permettait d'annoncer que la chloroquine était le médicament indiscutable. J'ai regardé pantois cette exhibition. Ayant quelques années de mémoire, comment ne pas penser à cette conférence de presse qui avait eu lieu le 29 octobre 1985, avec la bénédiction du ministère de la Santé, lorsque Philippe Even avait annoncé au monde ébahi, que la ciclosporine allait être le traitement du Sida ; la suite fut un camouflet géant pour cette annonce indécente.

Pour notre antipaludéen, ce fut aussi une annonce fantaisiste, injustifiée, non contrôlée, de toute façon prématurée, qui allait plonger le monde dans une controverse qui n'est pas terminée.

Depuis autour de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, on a (presque) tout vu. L'obstination de Didier Raoult à refuser toute mise en cause de sa vérité scientifique, nous vaut aujourd'hui, pour lui et son équipe, pour la communauté des soignants et des hommes, des moments pathétiques.

Le 5 mai est publié dans la revue *Travel Med Infect Dis* l'article intitulé « *Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin : A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France* ». Ce sont les résultats qu'il avait présentés au Président Macron le 9 avril lors de sa visite à l'IHU-Méditerranée Infection. Le problème est qu'il ne s'agit pas d'un essai clinique, mais d'une étude ou plutôt d'une histoire qui raconte l'expérience de la vie réelle. C'est vrai, mais comme il n'y a aucune comparaison, nul ne sait si les résultats favorables décrits ne sont pas identiques à l'évolution naturelle de la maladie.

Le 7 mai est publiée sur le site de l'*Institut Méditerranée Infection* une méta analyse : « *Fourteen comparative studies were identified involving 2803 patients (1353 patients treated with a chloroquine derivative)* » avec des conclusions sans appel : « *A meta-analysis of*

available reports demonstrates that chloroquine derivatives are effective to improve clinical and biological outcomes but, more importantly, it reduces mortality by a factor of 2 to 3 in patients infected with Covid-19 ». Le plus bétien des experts ne peut qu'être effaré par le caractère squelettique de la présentation, sans aucune justification des résultats avancés, aggravé par l'absence, à ce jour, de publication connue, dans un vrai journal. Ma modeste remarque est que cette méta analyse ne paraît guère répondre aux standards de la « *Cochrane collaboration* » dont la fiabilité est peu discutée.

La dernière tentative en date pour confirmer la vérité, est la publication le 27 mai, du suivi observationnel d'une cohorte de 3737 patients, sans groupe comparateur, où rien ne permet de dire que les « bons résultats » observés ne sont pas strictement identiques à un groupe qui n'aurait pas reçu d'hydroxychloroquine.

Je ne parle pas de la religion qui a saisi une partie de la France, les pro- et anti-chloroquine se départagent dans les invectives, la foi mais aussi des sondages !!!

La pantalonnade s'aggrave quand enfin un **vrai essai dans une vraie revue** paraît (dixit les médias). La revue *Le Lancet* publie le 22 mai des résultats qui infirment pour une large part les propos de l'équipe de Marseille. « *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis* ». En fait ce n'est pas, encore une fois, un essai clinique, mais une vaste enquête ayant revu les dossiers de 96 032 patients hospitalisés pour un Covid-19. Au total, 81 144 qui n'ont pas reçu de traitement et serviront de groupe contrôle, 14 888 formeront le groupe traité (1868 chloroquine, 3783 chloroquine + macrolide, 3016 hydroxychloroquine, et 6221 hydroxychloroquine + macrolide). Apparemment les conclusions sont sans appel : « *Impossible de confirmer un avantage de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine, lorsqu'ils sont utilisés seuls ou avec un macrolide, sur les résultats à l'hôpital pour Covid-19. Chacun de ces schémas thérapeutiques était associé à une diminution de la survie, et à une fréquence accrue des arythmies ventriculaires* ».

De toute façon, cette étude ne pouvait mettre fin à la polémique car ce ne sont pas les mêmes patients. Graves et hospitalisés dans l'étude britannique, au début d'une maladie essentiellement bénigne pour les patients de Marseille.

Mais patatras ! Quelques jours plus tard cette étude est elle-même démolie par certains de ses propres investigateurs ; la grande revue britannique est obligée de se déjuger, et même de retirer son article. Dans les médias on parle de Lancet-gate !!!

Dans l'urgence médiatique où nous sommes, et dans le court temps qui sépare la publication du *Lancet* de son retrait, l'OMS comme en France l'ANSM ont pris la décision immédiate de retrait de la chloroquine des essais cliniques. Quelle hâte pour une décision si rapide sans autre motivation que la crainte médiatique. On travaille encore et toujours dans une précipitation coupable.

Puis la saga se poursuit.

Le 3 juin paraît dans le *NEJM* un essai, un vrai (une fois n'est pas coutume) « *A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure Prophylaxis for Covid-19* » ne montrant pas d'effet en prophylaxie.

Et l'histoire s'accélère encore le 5 juin, quand le bras chloroquine de l'essai Recovery anglais a été suspendu « *Nous avons conclu que l'hydroxychloroquine n'a aucun effet bénéfique sur les patients hospitalisés avec Covid-19* » ont déclaré ses promoteurs.

En ce 10 juin, la polémique va se poursuivre, et ce n'est probablement pas notre essai « *Discovery* » qui va pour voir faire avancer la connaissance. Cet essai pose trop de questions. Je ne doute pas une seconde de l'engagement, de la compétence et du professionnalisme des promoteurs. Mais, on a voulu monter à toute vitesse un essai ambitieux, étendu sur 7 pays où les conditions de l'épidémie étaient différentes (Belgique, Pays-Bas, Luxembourg, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, et France) comportant 5 bras ce qui formait une complication supplémentaire. Et pour couronner la

galère, si les inclusions sur la France sont à peu près terminées ; pour tout le monde il n'y a plus guère de patients à inclure, même si le ministre vient d'annoncer (le 8 juin) que les essais avec la chloroquine allaient se poursuivre. Et le brillant essai clinique européen, initié par la France, va se terminer en sauvetage.

Alors le débat chloroquine et/ou dérivés, associés ou non à l'azithromycine persiste, mais ça ne se présente pas très bien pour la chloroquine, sauf nouveauté imprévue.

À ce stade ne soyez pas anxieux, il n'y a pas qu'avec la chloroquine que ça swingue.

Le remdesivir est aussi sur les rangs pour être le leader de la polémique.

Comme dit plus haut, une trentaine d'essais sont en cours.

Je n'ai pas l'intention d'entrer pareillement dans les détails, on en saura plus, plus tard !

Le 22 mai 2020 est publié dans le *NEJM* un article « **Remdesivir for the Treatment of Covid-19— Preliminary Report** ». Cet essai qui a inclus 1 063 patients a été réalisé aux USA (45 sites) mais aussi au Danemark (8), Royaume-Uni (5), Grèce (4) Allemagne (3) et enfin Corée, Mexique, Espagne, Japon et Singapour. Il a débuté le 21 février avec un arrêt des inclusions le 21 avril. Le remdesivir est testé en IV à la posologie de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j pendant 10 jours ; un placebo est administré en aveugle dans cet essai randomisé.

À ce stade tout se présente bien pour un essai de qualité.

Mais dès la fin du mois de mars, à la demande de l'Estonie, de la Grèce, de la Hollande et de la Roumanie, l'EMA commence l'instruction d'un dossier destiné à autoriser le remdesivir. L'instruction est particulièrement rapide puisque l'avis du CHMP en date du 3 avril 2020 est d'autoriser le produit en **usage compassionnel**. Il y a tout de même d'étonnantes phrases dans le rapport de l'EMA : « *There are no clinical efficacy data to support the compassionate use of remdesivir coming from patients with infection for Covid-19. There are currently several ongoing and planned clinical studies with this regard. The hypothesis of clinical efficacy rests on in vitro data, animal disease model outcomes, and a PK bridge to humans.* ». Je n'ai jamais vu un avis aussi rapide pour une autorisation, fut-elle à usage compassionnel, alors qu'aucune efficacité clinique n'est validée ! Depuis le 11 mars, le Haut Conseil de la santé publique le recommande en France « à titre compassionnel » avec d'importantes réserves autour de la safety.

La FDA sera moins rapide mais tout aussi surprenante. Elle attendra le 1er mai pour donner *an emergency-use authorization*. Le texte exact est : « *The Food and Drug Administration has made remdesivir available under an emergency-use authorization for the treatment of adults and children with severe Covid-19 disease.* ». À vrai dire une publicité extrême est donnée à cette décision quand le 29 avril la nouvelle est annoncée directement de la Maison Blanche par le Président des États-Unis lui-même ! « *Je suis heureux d'annoncer que Gilead a obtenu de la FDA l'autorisation d'utilisation en urgence pour le remdesivir* », et immédiatement confirmée par le conseiller-santé de Trump - Anthony FAUCI qui affirme en même temps que *le remdesivir peut désormais devenir un traitement standard contre les formes graves de la maladie*.

En réalité une incertitude est arrivée le 23 avril, lors de la mention par l'OMS d'un essai chinois négatif, qui a fait l'objet d'un résumé dans *Le Lancet*, et que la conseiller élimine avec la qualification de « *non-adéquate* ». Tout de même ce qui sera très vite qualifié de communication inopportune disait « *Malheureusement, notre essai a montré que bien que sûr et bien toléré, le remdesivir n'a pas montré de bénéfice significatif par rapport au placebo* », a commenté l'auteur principal de l'étude, le professeur Bin Cao.

Nous ne sommes pas vraiment dans les conditions optimales d'un débat scientifique.

Mais finalement cet essai qui a valu l'avis favorable de la FDA, que dit-il ?

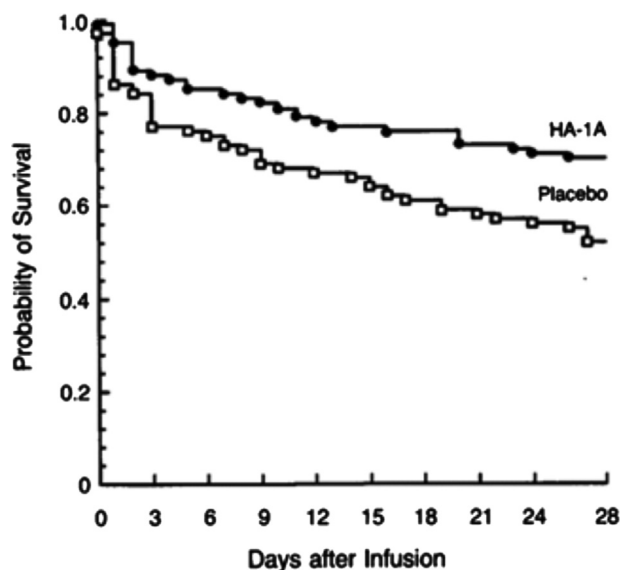


Fig. 1. La probabilité de survie des patients atteints de bactériémie à Gram négatif, sur une période de 28 jours pour les patients qui ont reçu l'HA-1A ($n = 105$) et ceux qui ont reçu le placebo ($n = 95$) a montré une réduction de 39 % de la mortalité avec le traitement HA-1A ($p = 0,14$).

Probability of survival in patients with Gram-Negative Bacteremia, over a 28-day period for patients who received HA-1A ($n = 105$) and those who received placebo ($n = 95$) showed a 39-percent reduction in mortality with HA-1A treatment ($P = 0.14$).

D'abord il n'y a qu'un essai évalué, et la FDA reste très prudente dans son avis puisque est écrit : « *Preliminary results of this trial suggest that a 10-day course of remdesivir was superior to placebo in the treatment of hospitalized patients with Covid-19.* », « *However, given high mortality despite the use of remdesivir, it is clear that treatment with an antiviral drug alone is not likely to be sufficient.* »

Je n'essaierai pas ici de déterminer le niveau d'efficacité du remdesivir dans cet essai, mais je vais raconter une histoire comparative.

Alors qu'on travaille depuis déjà plusieurs années sur la prise en charge du choc infectieux le *NEJM* publie le 14 février 1991 un article intitulé « *Treatment of Gram-Negative Bacteremia and Septic Shock with HA-1A Human Monoclonal Antibody against Endotoxin— A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial* ». Le produit concerné est un anticorps anti LPS (lipopolysaccharide de membrane) des germes à Gram-. Il est présenté sous le nom de Centoxin®. Dans cet article figure la courbe suivante qui ne concerne qu'un sous-groupe de l'essai ; mais le journal a laissé passer cette présentation. Dès le lendemain, les grands médias français (presse écrite comme télévision) annoncent le médicament qui **réduit de 39 % la mortalité du choc infectieux**.

Sous cette pression médiatique l'AMM française accorde une autorisation provisoire, contre l'avis des experts rapporteurs. Il fut fait de même aux États-Unis. Le produit disparaîtra quelques années plus tard, sans avoir confirmé ce résultat, biaisé (Fig. 1).

L'article publié le 22 mai 2020 dans le *NEJM* : « *Remdesivir for the Treatment of Covid-19— Preliminary Report* » présente aussi des résultats préliminaires, avec un graphique qui 29 ans plus tard ressemble fortement à celui du Centoxin (Fig. 2).

Bref il est probable que cet essai ne règle pas grand-chose. Je n'ai pas encore vu, ou lu d'argument invoquant une *perte de chance* à propos de ce traitement. La sagesse aurait certainement été d'attendre, et de se livrer à une vraie évaluation comme nos agences (FDA-EMA-HAS) savent le faire en temps normal. Il est clair que dans cet exemple, des pressions diverses, ont joué !

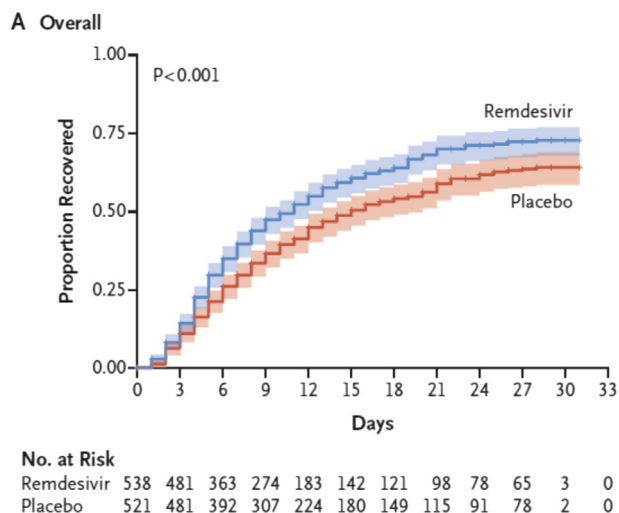


Fig. 2. Estimations de Kaplan-Meier des récupérations cumulées dans l'ensemble de la population.

Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Recoveries in the overall population.

En réalité, et ce sera une bonne chose, l'affaire remdesivir n'est pas terminée. L'EMA a repris début juin l'examen du dossier. Espérons qu'il pourra en sortir une vraie validation.

Il est plus facile à la date où nous sommes de nommer les quelques médicaments qui nous restent : **Le lopinavir** ne pose guère de problème. Dès le 18 mars le *NEJM* publiait un essai chinois avec un effectif plutôt faible, mais à la conclusion claire : aucun bénéfice n'a été observé.

Rien n'est venu modifier cette conclusion depuis.

Le recours à la **transfusion de plasma convalescent** pour améliorer le pronostic du Covid-19 fait l'objet de plusieurs études cliniques à travers le monde. L'essai chinois publié le 3 juin dans le *JAMA* montre une amélioration clinique à 28 jours sans signification statistique dans le groupe traité, mais l'effectif est modeste (50 patients par bras). Rien n'est joué, et il faudra attendre d'autres résultats.

Rien sur le **BCG**, pour l'instant, sinon que quelques enquêtes ne semblent pas montrer de diminution du Covid-19 chez des populations déjà vaccinées par le BCG.

Un seul traitement symptomatique nous occupera c'est l'administration dans les formes sévères de Covid-19 où l'orage cytokinique est en marche, d'inhibiteurs spécifiques. On se limitera au **tocilizumab**, anti-IL-6, et l'essai en cours à Paris semblait se dérouler plutôt bien. Le 27 avril il y eut l'intervention optimiste de certains investigateurs de l'essai, relayée par le Directeur de l'AP-HP. Cette intervention probablement inopportune a entraîné début mai la démission de certains membres du comité de surveillance des essais. Rien à dire sauf qu'une nouvelle fois une précipitation n'aide pas du tout à la sérénité de conduite des essais cliniques.

J'ai bien conscience que le survol que je viens de proposer ne démontre pas grand-chose, sinon qu'il raconte un petit morceau d'une histoire rocambolesque. Il y a eu cette incroyable épidémie, il y a eu une gestion medico-hospitalière assez remarquable. En revanche sous la pression, le désir de découvrir très vite, trop vite **LE TRAITEMENT** miracle du virus ces premiers mois ont été mal gérés ? Excès de communication, de polémique pour des essais cliniques dont la synthèse objective restera à faire quand ils seront terminés, alors que selon toute vraisemblance l'épidémie sera éteinte — en attendant ou non une nouvelle vague ! Certes on n'a pas eu de chance : aucun traitement ne s'est rapidement dégage pour montrer qu'il était efficace. Les déclarations abusives autour de la chloroquine n'ont fait que brouiller les cartes.

Dans l'esprit du public découvrir un nouveau médicament n'est pas difficile, il suffit de chercher, et de lancer tout azimut des tentatives qui ne peuvent qu'aboutir.

Le problème c'est que la découverte de médicaments antiviraux n'est pas simple du tout, l'histoire nous le montre bien, mais qui le sait.

Le nombre de virus pour lesquels il n'y a aucun traitement antiviral est très élevé.

Fièvre jaune, Ébola, Lassa, Marburg, Hantavirus et diverses fièvres hémorragiques, Rage et diverses encéphalites, puis des maladies qui défrayent régulièrement la chronique ; Dengue, Chikungunya, Zika, sans oublier la poliomyélite, et bien sûr rougeole et rubéole. Citons encore les autres coronavirus, et le VRS.

Certes un virus a été éliminé de l'histoire : la variole et sa vaccination supprimée.

Et puis il y a des affections pour lesquelles des traitements antiviraux ont été inventés.

Pour les hépatites virales de nombreux médicaments sont disponibles mais il a fallu une vingtaine d'année avant que des stratégies thérapeutiques optimales soient établies.

Pour l'hépatite C, c'est presque le miracle depuis la mise à disposition en 2014 (vingt ans après la découverte du VHC) des antiviraux dits à action directe qui guérissent 95 % des infections chroniques.

Pour l'hépatite B, les traitements restent nombreux, mais il y a surtout la vaccination, très efficace.

Pour le VIH ce fut une longue mais incroyable histoire. Le premier produit, l'AZT, zidovudine, commence à être utilisé en 1986, mais il est vite reconnu que son efficacité est dramatiquement insuffisante, et ne change pas grand-chose au pronostic de la maladie. Une bithérapie est vite envisagée et voit le jour au début des années 1990 avec le didanosine (Videx) et le D4T, la stavudine. C'est mieux, sans plus. Mais le vrai progrès viendra des antiprotéases, et surtout de la trithérapie qui voit le jour début 1996. Le devenir du Sida en est bouleversé, et si maintenant, bien traité, on n'en meurt plus, c'est au prix d'un traitement encore permanent. Révolution formidable, mais il s'est passé vingt ans entre la découverte du virus et des traitements efficaces.

Pour la grippe, le bon traitement, c'est la vaccination. Les inhibiteurs de la neuraminidase, et quelques développements récents posent depuis bientôt 30 ans des questions mal résolues autour de la prophylaxie, de l'atténuation de la maladie, du traitement des formes graves. Un point semble établi : si ça marche, c'est très précocement lors des premiers symptômes.

Enfin les virus du groupe Herpès ; HSV, EBV, CMV, VZV. La révolution ce fut l'aciclovir à la fin des années 70 pour le traitement des dramatiques encéphalites herpétiques dont le pronostic fut très amélioré, sans que la guérison soit devenue la règle. Tous les développements suivants sont issus de l'aciclovir, avec des traitements utilisés avec plus ou moins d'efficacité dans les infections herpétiques bénignes, sur le VZV, et le CMV qui a bénéficié de 2 traitements particulier une évolution spéciale, la ganciclovir ou et seul le foscarnet utilisé pour le traitement du CMV. Ces traitements ont été, et reste d'une grande utilité pour la prise en charge et le traitement de malades immunodéprimés.

On ne peut terminer une présentation sur les drames des virus sans rappeler qu'**on dispose aujourd'hui de 15 vaccins** ; 13 sont recommandés par le calendrier vaccinal ou lors de voyages. Deux sont en instance : celui de la Dengue (Dengvaxia®) qui pose encore pas mal de problèmes, et celui du virus Ébola très récent (Ervebo®), dont on ne sait la place qu'il occupera.

Le vaccin espéré du SARS-CoV-2 sera peut-être la solution de cette infection.

Après avoir développé ce qui pour moi constitue une sorte de naufrage, mais ça n'est pas définitif, il convient de rappeler que l'organisation d'essais cliniques devrait toujours se faire en prenant son temps, en travaillant, en montant des essais

multicentriques valides ; ils nécessitent de gros moyens, vont mobiliser d'importantes équipes, et leurs financements ne sont pas simples. L'obsession de passer à côté du traitement qui sauve, de la perte de chance pour tous ceux qui ne recevront pas le VRAI traitement est trop grande dans un monde où l'information traverse la planète en quelques secondes.

Alors on peut répertorier d'incroyables précipitations dans la communication avec des annonces prématurées. Quelques discordes entre des équipes ; une confrontation Nord-Sud. L'OM contre le PSG. Un rôle extrêmement funeste des chaînes d'infos en continu qui déclenchent le plan Orsec pour tout et n'importe quoi. Une anxiété extrême du public des malades, à juste titre, de ceux qui sont sains, car que va-il m'arriver ? Mais n'entrons pas dans cette polémique, pollution d'une société de l'instantané. Même les sages ont du mal à se faire entendre.

Dans cette saga, il est de nombreux acteurs qui ont dérapé, et on voudrait leur murmurer cet envoi :

« Ils ne font rien que recevoir la gloire des heureux succès, . . . profiter du bonheur du malade, et voir attribuer à leurs remèdes tout ce qui peut venir des faveurs du hasard et des forces de la nature. » Molière–Don Juan Acte II scène 1.

Déclaration de liens d'intérêts

Membre du conseil scientifique de VidalRecos. L'auteur déclare ne pas avoir d'autre liens d'intérêts.

*Interniste–infectiologue, Praticien hospitalier
honoraire*

F. Trémolières ¹

*Médecine interne & maladies infectieuses, hôpital
François-Quesnay, 78200 Mantes-la-Jolie, France*

Adresse e-mail : ftremo91@gmail.com

¹ François Trémolières a été pendant de très nombreuses années un évaluateur pertinent et reconnu, au sein de l'agence du médicament et de la commission de la transparence.

Reçu le 29 juin 2020

Accepté le 29 juin 2020

Disponible sur Internet le 29 juin 2020