

Des projections pessimistes à la veille du déconfinement

Selon différentes modélisations, la stratégie du gouvernement est insuffisante pour écarter la menace d'une seconde vague de l'épidémie, qui pourrait frapper à nouveau des hôpitaux déjà fragilisés

A quelques jours du déconfinement, dont les derniers détails doivent être détaillés jeudi 7 mai par le premier ministre, la France est-elle aussi à la veille d'un rebond épidémique? « *Trop de relâchement et d'insouciance, et c'est une deuxième vague qui menace; trop d'immobilisme et d'angoisse, et c'est l'asphyxie collective. Tel est le chemin de crête sur lequel nous devons avancer: chaque versant est un à-pic vertigineux* », a résumé Edouard Philippe, auditionné le 4 mai au Sénat.

Partant de ce constat, plusieurs stratégies sont possibles, mais celle en demi-teinte présentée par le gouvernement est loin de faire l'unanimité parmi les épidémiologistes.

Premier écueil en vue: l'absence de mesures de protection renforcées pour les personnes les plus vulnérables. Dans une étude mise en ligne mercredi 6 mai, des modélisateurs de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et de la société d'analyses Public Health Expertise estiment qu'il sera impossible d'éviter une seconde vague si cette population est de nouveau exposée au virus.

Les auteurs prennent pour hypothèse un scénario proche de celui esquissé par le président de la République dans son allocution du 13 avril avec une réouverture des écoles et un retour au travail pour le plus grand nombre. Dans leurs différents scénarios, la circulation du virus est en partie contrôlée par la mise en quarantaine des personnes infectées et le dépistage de leurs contacts.

Leur objectif est d'évaluer l'impact de deux autres mesures de contrôle: le port obligatoire du masque et la réduction des contacts dans la vie quotidienne (la «distanciation sociale»). Pour cela, leur modèle «recrée» la

circulation du virus au sein d'une population fictive de 500 000 personnes avec la possibilité d'ajuster des dizaines de paramètres selon les hypothèses retenues. Résultat: même si le port de masques et la distanciation physique permettent de réduire de 75 % le risque de contamination, le nombre de cas graves serait tel que les capacités d'hospitalisation en réanimation seraient débordées dès la fin du mois de juillet (14 000 lits au total dont les trois quarts réservés aux patients Covid). « *Dans ce scénario, un nouveau confinement serait inévitable* », estime Nicolas Hoertel, psychiatre et modélisateur à l'AP-HP, coauteur de l'étude.

PROTÉGER LES PLUS VULNÉRABLES

Pour l'éviter, l'étude suggère des mesures additionnelles pour protéger la population «vulnérable», celle qui risque le plus d'être hospitalisée en réanimation et de décéder: les personnes âgées de plus de 65 ans, ou présentant des facteurs de risque (diabète, hypertension, maladie pulmonaire, obésité). Sans prolonger leur confinement, elles seraient encouragées à limiter au strict minimum leurs contacts et leurs sorties jusqu'à la fin de l'année. Dans ce scénario, la mortalité serait de 33 500 décès entre mai et décembre, contre 87 100 dans le scénario avec distanciation physique et port du masque obligatoire.

A la fin de cette vague, le nombre de personnes infectées – en majorité les moins susceptibles de développer des formes sévères de Covid – serait suffisant pour atteindre l'immunité de groupe. « *Il ne s'agit pas d'exposer une partie de la population plutôt qu'une autre, mais de tenir compte du déséquilibre de risque entre elles* », souligne Nicolas Hoertel. « *La question, qui devrait faire l'objet d'un débat de société, est:*

SANS PROLONGER LEUR CONFINEMENT, LES PERSONNES VULNÉRABLES SERAIENT ENCOURAGÉES À LIMITER AU STRICT MINIMUM LEURS CONTACTS ET LEURS SORTIES JUSQU'À LA FIN DE L'ANNÉE

comment protéger de façon humaine une population vulnérable, essentiellement âgée», ajoute le médecin.

Autre modélisation, celle réalisée par l'équipe de Vittoria Colizza (Inserm) et de Pierre-Yves Boëlle (Sorbonne Université). Elle reprend le modèle utilisé pour estimer l'impact du confinement sur le système de soins en Ile-de-France, en l'actualisant avec des données sur les admissions en réanimation jusqu'au 28 avril. « *Cela donne une idée de ce à quoi nous pouvons nous attendre pour le 11 mai et après en Ile-de-France, là où l'épidémie est la plus forte* », explique Vittoria Colizza.

La question de la réouverture des écoles est ici centrale. Bien que la contribution des jeunes enfants à la transmission du SARS-CoV-2 soit plus faible que celle des adultes, celle-ci entraînerait, selon eux, une augmentation du nombre de cas de Covid-19 dans les deux mois suivants.

L'épidémie ne pourrait être contrôlée qu'à plusieurs conditions. La première est le

maintien des mesures de distanciation physique. « *Cela suppose que 50 % des gens restent chez eux – soit que leur activité professionnelle n'ait pas repris, soit qu'ils pratiquent le télétravail –, que les personnes âgées aient réduit de 75 % leurs contacts, et qu'il y ait une réouverture partielle (pas plus de 50 %) de différentes activités et commerces* », détaille Vittoria Colizza.

«SECONDE VAGUE PLUS INTENSE»

Autre condition pour ce scénario: que le dispositif de dépistage, de traçage et d'isolement des cas et de leurs contacts détecte au moins 50 % des nouvelles infections. « *Si 25 % seulement sont identifiés, nous aurions à affronter une seconde vague plus intense que la première, débutant fin juin avec des capacités de réanimation dépassées jusqu'en août* », insiste Vittoria Colizza. La modélisatrice souligne qu'au-delà du nombre de tests disponibles, ce dispositif de traçage des contacts nécessite des ressources humaines massives afin de casser les chaînes de transmission.

Enfin, les modalités de la réouverture des établissements scolaires sont déterminantes. Si les écoles maternelles et élémentaires rouvrent le 11 mai en Ile-de-France, les besoins d'admission en réanimation atteindraient au maximum 72 % des capacités hospitalières. Ce résultat rassurant ne se produirait que dans deux situations: soit aucun autre établissement scolaire ne rouvre avant les vacances d'été, soit les collèges et les lycées ne commencent à accueillir de nouveau leurs élèves qu'à partir du 8 juin, avec dans un premier temps 25 % de l'effectif et une augmentation progressive semaine après semaine.

Dans un scénario où l'ensemble des élèves, de la maternelle au lycée, reprendraient les cours le 11 mai, les chercheurs de l'Inserm envisagent une seconde vague épidémique, similaire à la première. Elle serait toutefois évitée en limitant à 50 % l'effectif pour l'ensemble des classes. Un retour en classe de l'ensemble des adolescents en juin aurait pour effet de submerger les services de réanimation, les nouveaux cas qui en découleraient nécessitant 138 % des capacités.

Quels que soient les leviers actionnés, l'arithmétique «de terrain» s'annonce, elle aussi, complexe. « *On nous demande de faire deux hôpitaux en un, avec des unités Covid +*



Comment sont élaborées les modélisations épidémiologiques

LA MODÉLISATION D'UNE ÉPIDÉMIE EST UN ART difficile car ses pratiquants espèrent toujours un peu qu'ils se tromperont: en annonçant ce qui pourrait arriver, ils incitent les gouvernements à agir et donc à changer le cours de l'histoire et donc à invalider les prédictions...

Il y a trois grandes manières de modéliser les épidémies. L'une, utilisée aux Etats-Unis par le centre de recherche statistique Institute for Health Metrics and Evaluation, est la plus critiquée: elle consiste à trouver la meilleure façon de prédire mathématiquement le nombre de morts en fonction des données du passé. Par exemple, en période d'explosion, une fonction exponentielle est une bonne solution, mais qui très vite ne fonctionne plus. Surtout, en s'affranchissant des propriétés épidémiologiques elles-mêmes, la méthode ne permet pas de comprendre ce qui se passe: quel temps d'incubation? Combien d'infections secondaires par personne? Combien d'asymptomatiques infectieux? Autant de paramètres que les autres types de modèles incluent.

Ainsi de l'approche consistant à diviser la population en plusieurs «compartiments», les sains, les malades et les guéris. On passe de l'un à l'autre en

fonction des propriétés de l'épidémie (temps de guérison, probabilité d'être infecté quand on rencontre un malade). Le modèle est complexifié en ajoutant des compartiments avec des «exposés», des «infectés asymptomatiques», ou des «infectés avec symptômes»... Il est même possible de tenir compte des structures d'âge des personnes et surtout des contacts qu'elles entretiennent entre elles. En modifiant à leur guise les «contacts», les spécialistes reproduisent les situations d'écoles fermées, de télétravail ou de mobilité réduite.

Diversité des méthodes... et des résultats

Enfin, ces équations sont résolues en mettant du hasard dans les passages d'un compartiment à l'autre et en multipliant les tirages, afin de se faire une idée de la moyenne. C'est ce que fait l'équipe de Vittoria Colizza (Inserm-Sorbonne Université), qui a «joué» chaque scénario 250 fois. Elaborée dans les années 1930, cette famille des compartiments est la plus utilisée. Elle est en concurrence avec une autre plus récente, celle des simulations multi-agents. Au lieu de partir de compartiments, on considère les individus eux-mêmes en leur attachant des caractéristiques (âge, nombre d'enfants, travail) et en

tenant compte des propriétés de la maladie (part d'asymptomatiques, temps d'incubation...). En Angleterre, l'équipe de Neil Ferguson (Imperial College London) a très vite déployé cette méthode, rodée sur la grippe, pour faire ses premières prédictions.

En France, l'entreprise Public Health Expertise fait de même, en simulant une population de 500 000 personnes (représentatives de la population française) et 194 paramètres. L'une de leurs conclusions est que le plus efficace est de protéger les personnes les plus vulnérables. L'inconvénient de ces méthodes est que les épidémiologistes ne parviennent pas toujours à les interpréter à cause du nombre élevé de paramètres.

La diversité des résultats s'explique par la diversité des méthodes, mais aussi par les nombreuses hypothèses présentes, notamment sur des propriétés du Covid-19 encore mal connues (infectiosité des enfants, part d'asymptomatiques...).

En outre, comme tout calcul, chacune des conclusions est entourée d'une marge d'erreur souvent grande. Aux Etats-Unis, selon une dizaine d'estimations et leur marge d'erreur, il pourrait y avoir en juin entre 80 000 et 170 000 morts. ■

DAVID LAROUSSE



Un technicien désinfecte une salle de classe au groupe scolaire des Peupliers, à Beaune (Côte-d'Or), le 6 mai.

JEFF PACHOUD/AFP

et des unités Covid –. Mais c'est exactement comme dans les écoles: nous n'avons pas assez de place», constate Romain Dufau, chef de service des urgences de l'hôpital Jean-Verdier à Bondy (Seine-Saint-Denis). Faute d'un nombre de chambres simples suffisant, seuls six patients pourront être accueillis au lieu de dix en temps normal. «Nous allons tous perdre de 20 % à 30 % de notre capacité d'hospitalisation, alors qu'il n'y avait déjà pas assez de lits», regrette-t-il.

Avec le départ des renforts, se repose la question des ressources humaines: «Nous aimerions recruter de nouvelles infirmières, les diplômées de juin, mais la prime d'attractivité [destinée à encourager leur installation en Ile-de-France] est insuffisante», estime le médecin. Faute d'assistante sociale, le suivi des patients précaires s'avère très compliqué, dans ce département qui est le plus pauvre d'Ile-de-France. «Comment va-t-on les isoler? Nous n'avons déjà pas assez de lits. Je me vois mal immobiliser une chambre en attendant le résultat des tests. Il faut que l'Etat nous donne des moyens pour cela», insiste Romain Dufau.

Al'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière, le rythme des admissions s'est beaucoup ralenti et une partie des lits de réanimation a été réaffectée à la prise en charge d'autres patients. Mais la perspective d'une nouvelle vague inquiète. «Les équipes sont sur les rotules», témoigne Alexandre Demoule, chef de service de réanimation. «Nous sommes comme une équipe de foot qui vient de gagner un match et à qui on demanderait de le rejouer le lendemain», souligne le médecin.

L'AP-HP tablait sur 256 patients hospitalisés en réanimation au 21 mai. «Il n'est pas sûr que nous puissions atteindre cet objectif, car les sorties sont plus lentes que prévu», explique le réanimateur. «Certains patients sont là depuis plus d'un mois et resteront encore longtemps.» Selon le scénario «intermédiaire» de la modélisation élaborée par l'AP-HP, près de 500 patients pourraient être hospitalisés en réanimation au 30 juin, contre un peu plus de 1100 au 8 avril. Ce nombre pourrait s'élever à 1200 en cas d'échec de mesures «post-confinement». ■

PAUL BENKIMOUN
ET CHLOÉ HECKETSWEILER

L'étude Discovery engluée, faute de coopération européenne

Cet essai clinique, visant à comparer plusieurs traitements sur 3200 patients européens, ne compte qu'un seul cas hors de France

« TOUS LES PAYS EUROPÉENS PEUVENT-ILS INCLURE 500 PATIENTS À 5 000 EUROS ? »

FLORENCE ADER
infectiologue, à la tête de Discovery

Lundi 4 mai, Emmanuel Macron a indiqué que les résultats de l'essai clinique Discovery, très attendus, seraient dévoilés dix jours plus tard. Mercredi 6 mai, l'audition par la commission des affaires sociales du Sénat de l'infectiologue Florence Ader (CHU de Lyon, Centre international de recherche en infectiologie), qui pilote cette vaste étude, suggère que le calendrier du président de la République est probablement trop optimiste. La coopération européenne, qui était au centre de cet essai, est en effet enlisée, a confirmé Florence Ader, même si «aucun pays ne s'est formellement retiré des discussions».

Discovery a été lancé le 22 mars par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) pour évaluer quatre traitements expérimentaux contre le Covid-19.

En France, il devait inclure au moins 800 patients atteints de formes sévères, parmi un total de 3200 patients européens, avec pour ambition de comparer les effets thérapeutiques du remdesivir, du lopinavir et du ritonavir, ces deux derniers associés ou non à l'interféron bêta, et de l'hydroxychloroquine. Il s'agit d'un essai randomisé ouvert: le choix du traitement pour chaque patient est déterminé de façon aléatoire, mais patients et médecins savent quel traitement est utilisé.

La cohorte Discovery rencontre cependant des difficultés à monter en puissance, avait expliqué récemment au Monde Yazdanpanah, chef du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Bichat (Assistance publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP), directeur du consortium Reacting qui chapeaute Discovery. Il avait conclu que la coopé-

ration européenne autour de Discovery était un «échec». A ce jour, seul un patient luxembourgeois a été ajouté aux 740 malades français enrôlés, a confirmé Florence Ader en réponse aux questions des sénateurs.

Puissance statistique affaiblie

Plusieurs pays pressentis comme partenaires (Espagne, Italie) ont fait le choix de rejoindre l'essai Solidarity, lancé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à l'échelle internationale sur les mêmes traitements, mais avec des critères méthodologiques et économiques moins contraignants. Le Royaume-Uni a, lui, développé sa propre étude baptisée «ReCoVery». Et des considérations réglementaires ont retardé les discussions avec l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique ou le Portugal, soulignait M. Yazdanpanah – une explication reprise par Florence Ader.

Mais il semble aussi que la détection de partenaires spécialisés dans le montage d'essais cliniques européens (Combacte, Prepare et Recover) ait laissé l'Inserm en rase campagne pour démêler les particularités réglementaires nationales.

Enfin, des considérations financières ont pu jouer: «Tous les

pays européens, s'est interrogée Florence Ader, peuvent-ils inclure 500 patients à 5000 euros?» C'est, en effet, le coût de prise en charge et de gestion des données dans un essai sophistiqué comme Discovery. Une demande de soutien financier a été adressée à ce sujet à la Commission européenne.

Ces contretemps vont affaiblir la puissance statistique de Discovery: l'essai avait été conçu pour pouvoir trancher avec un minimum de 620 patients par traitement, près de cinq fois plus qu'aujourd'hui. «Plus l'efficacité des molécules est partielle, plus il faut de patients pour arriver à conclure», a rappelé Florence Ader. Or, dans les traitements évalués, «il n'y a pas de molécule miracle, sinon les Chinois et les Italiens, qui nous ont précédés dans l'épidémie, les auraient vues». Le reflux de l'épidémie, salué par les investigateurs de l'essai clinique, signifie qu'ils risquent de ne pas avoir le quota suffisant de malades pour tirer des enseignements valides avant une éventuelle deuxième vague.

Le 11 mai, un comité d'experts extérieur doit se réunir pour apprécier les suites à donner, en fonction des données déjà disponibles (qui ne sont pas connues des investigateurs de Discovery). «Compte tenu qu'on n'a que 130 patients par bras [par traitement] (...), on a quand même beaucoup de chances qu'ils nous disent juste: continuez l'étude», a estimé France Mentré (hôpital Bichat), responsable méthodologique et statistique de Discovery, mardi 5 mai dans l'émission «C à vous» (France 5).

Si Discovery a polarisé l'attention médiatique, ce n'est cependant pas le seul essai clinique en cours en France. Au 1^{er} mai (dernier recensement disponible), 44 essais avaient déjà été autorisés, et 36 autres étaient en cours d'instruction par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et les comités de protection des personnes, chargés d'évaluer sécurité, pertinence et qualité méthodologique des projets.

Cette profusion ne va pas sans redondances: sur les 80 essais français connus, vingt comprennent un bras testant l'hydroxychloroquine. ■

HERVÉ MORIN

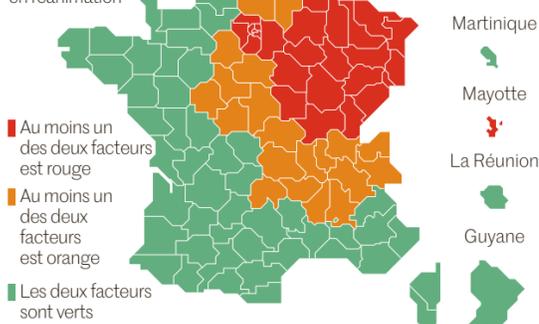
Tocilizumab: le comité de surveillance de l'essai a démissionné

Le 27 avril, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) annonçait de façon tonitruante des résultats prometteurs du tocilizumab dans des pneumonies de gravité moyenne à sévère dues au coronavirus – sans donner aucun détail sur les données. Trois jours plus tard, le comité de surveillance de cet essai clinique a démissionné. Selon *Le Canard enchaîné* du 6 mai, qui révèle l'information, ce comité indépendant a manifesté «sa profonde réserve sur les résultats communiqués» et souligné «de nombreux dysfonctionnements» dans la conduite de l'étude. Celle-ci fait partie d'une plate-forme d'essais cliniques français nommée «Corimuno», destinée à tester plusieurs médicaments dans des formes graves de Covid-19, et dont l'AP-HP est le promoteur.

Epidémie de Covid-19: situation au 6 mai, 14 heures

DÉCONFINEMENT

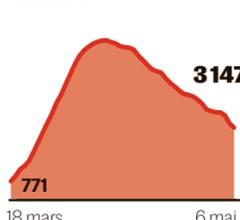
Synthèse des deux indicateurs retenus par le gouvernement: circulation active du virus et tension hospitalière sur les capacités en réanimation



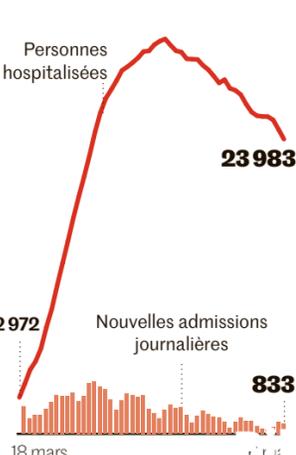
DÉCÈS EN FRANCE

25 809
depuis le 1^{er} mars
dont 16 237 à l'hôpital
et 9 572 en Ehpad

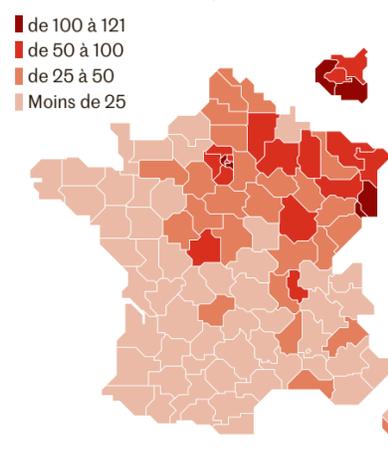
RÉANIMATION ET SOINS INTENSIFS



HOSPITALISATIONS...



... PAR DÉPARTEMENT pour 100 000 habitants



EN EUROPE

Royaume-Uni
30 150 morts
45 décès / 100 000 hab.

Italie
29 684 morts
49 décès / 100 000 hab.

Espagne
25 857 morts
55 décès / 100 000 hab.

France
25 809 morts
39 décès / 100 000 hab.

Allemagne
7 275
9 décès / 100 000 hab.