



COVID-19 ET VACCINS

QUESTIONS-RÉPONSES

Version du 8 avril 2021

De très nombreuses équipes publiques et privées ont travaillé dès le mois de janvier 2020 au développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19. Les premiers vaccins ont été mis à disposition en fin d'année 2020.

Comment ce développement en un temps record a-t-il été possible ? Comment ces nouveaux vaccins sont-ils évalués et produits ? Le Leem (Les Entreprises du Médicament) a posé des questions à des spécialistes du secteur.

**En mars 2021, 311*
projets de vaccins
en cours de
développement**

**L'agence européenne a
accordé des AMM
conditionnelles à quatre
vaccins****

**9 561 733
personnes vaccinées
en France*****

- Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des coronaviridés et du groupe des bêta-coronavirus, comme ceux responsables du SRAS et du MERS. Ce virus est plus contagieux que ceux précédemment cités mais avec un moindre taux de mortalité.
- Les coronavirus présentent de petites protubérances (spicules), à la surface de leur enveloppe, leur donnant un aspect de couronne (corona en latin).
- Les coronavirus peuvent provoquer des maladies chez l'animal et l'homme allant d'un simple rhume (certains virus saisonniers sont des coronavirus) à des pathologies plus graves comme les détresses respiratoires du MERS, du SRAS ou de la Covid-19.

* https://vac-lshmt.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (données du 06/04/2021)

** <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorized-medicines>

*** <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-relatives-aux-personnes-vaccinees-contre-la-covid-19-1/> (données du 06/04/2021)

Table des matières

SUIVI DE LA VACCINATION	5
QUESTION 1	5
Où en est la vaccination en France ?	5
QUESTION 2	11
Une fois le vaccin mis sur le marché, quelles études cliniques se poursuivent ?	11
QUESTION 3	12
Comment l'état et les industriels suivent les variants ? Quand et comment est décidé la modification d'un vaccin pour être efficace contre un nouveau variant ?	12
PRODUCTION ET DISTRIBUTION DES VACCINS	13
QUESTION 4	13
Comment la qualité de la production et de la distribution d'un vaccin est-elle surveillée ?	13
QUESTION 5	14
Comment est fixé le nombre de doses d'un flacon de vaccin contre la Covid-19 ?	14
QUESTION 6	15
Où sont produits les vaccins ?	15
QUESTION 7	16
Quels sont les défis spécifiques de production et de distribution ?	16
QUESTION 8	17
Comment adapter les sites de production pour répondre à la demande très forte ? Que deviendront leurs capacités après la covid ?	17
QUESTION 9	19
Quelles formes peuvent prendre les collaborations entre industriels pour produire plus de vaccins ? Ces alliances entre industriels sont-elles de nouvelles formes innovantes de partenariat entre entreprise concurrentes ?	19
FINANCEMENT ET ACCES	20
QUESTION 10	20

Quels contrats européens ont été signés avec les laboratoires ?	20
QUESTION 11	22
Qui finance les vaccins contre le SARS-CoV-2 ?	22
QUESTION 12	23
Y a-t-il une répartition au niveau mondial ?	23
QUESTION 13	25
Quels sont les différents modes d'accès aux vaccins pour les pays les plus pauvres ?	25
QUESTION 14	26
Le recours à la licence d'office sur les vaccins contre la COVID permettrait-il d'accélérer leur production ?	26
 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT.....	 27
QUESTION 15	27
Quelles sont les différentes pistes de vaccins explorées aujourd'hui ?	27
QUESTION 16	30
Pourquoi certains vaccins contiennent-ils des adjuvants ?	30
QUESTION 17	31
Comment a-t-on pu aller aussi rapidement sans perdre en sécurité ?	31
QUESTION 18	35
Quels sont les candidats vaccins en cours d'évaluation par l'EMA ?	35
QUESTION 19	36
Quelle a été la place des personnes très âgées (> 75ans) dans les essais cliniques ?	36
QUESTION 20	37
Comment savoir si une réaction d'une vaccination est due au vaccin ?	37

SUIVI DE LA VACCINATION



QUESTION 1

Où en est la vaccination en France ?

L'Union européenne (UE) a accordé des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelles aux vaccins Pfizer-BioNTech en décembre 2020, Moderna, Astra-Zeneca en janvier 2021 et Janssen en mars 2021¹.

Une fois l'AMM européenne accordée, la Commission Technique des Vaccination de la HAS étudiera les données de chaque vaccin ayant eu une AMM, pour confirmer dans quel cadre il s'intégrera dans la stratégie vaccinale COVID pour la France, et en particulier sur quelles populations chaque vaccin sera recommandé.



¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorized-medicines>

COMMENT SE DEROULE LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19 EN FRANCE ?

Le 3 décembre 2020, le Premier Ministre a présenté la stratégie vaccinale du Gouvernement qui suit les recommandations de la HAS².

Au 31 mars 2021, les **populations** suivantes sont **éligibles à la vaccination**³ :

- Pour les professionnels : professionnels de santé, professionnels d'un établissement de santé, professionnel d'un établissement ou service médicosocial intervenant auprès de personnes vulnérables, salariés de particuliers employeurs intervenant auprès de personnes âgées et handicapées vulnérables, sapeur-pompier.
- Pour le grand public :
 - o personnes de 18 à 49 ans inclus souffrant d'une pathologie à très haut risque de forme grave de Covid-19, personnes de 50 à 54 ans inclus souffrant d'une pathologie à très haut risque de forme grave de Covid-19 ou d'une ou plusieurs comorbidités,
 - o personnes de 55 à 69 ans inclus souffrant d'une pathologie à très haut risque de forme grave de Covid-19 d'une ou plusieurs comorbidités,
 - o personnes de plus de 70 ans quel que soit leur lieu de résidence,
 - o personnes majeures en situation de handicap, hébergées en maison d'accueil spécialisée ou foyer d'accueil médicalisé.

À partir de **mercredi 31 mars 2021**, une **campagne de SMS et d'appels téléphoniques** va être menée par l'Assurance maladie auprès des personnes âgées de plus de 75 ans qui n'ont pas encore pu se faire vacciner et qui souhaitent le faire.

La HAS recommande que l'administration des vaccins à ARNm ou à vecteur viral puisse être réalisée par les infirmiers, les sages-femmes, et par les pharmaciens (formés et ayant déclaré cette activité), chez les personnes éligibles à une telle vaccination en application des recommandations vaccinales préalablement publiées par la HAS.

A noter que depuis le 25 février, les médecins de ville peuvent vacciner les patients de 50-64 ans ayant des comorbidités. Depuis le 15 mars, c'est également le cas des pharmaciens d'officine.

La vaccination sera ouverte **à la fin du printemps** à l'ensemble de la population. Le premier ministre a précisé que la vaccination sera gratuite pour tous. Lors d'une interview télévisée donnée le 2 février 2021, le Président de la République Emmanuel Macron a annoncé que tous les **adultes français** qui le souhaitent **pourront être vaccinés d'ici la fin de l'été**.

² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221237/fr/vaccins-covid-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne

³ <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (données du 31/03/2021)

La stratégie vaccinale suit ainsi deux schémas décisionnels de vaccination⁴ :

- un pour le grand public :

* Liste sur solidarites-sante.gouv.fr/vaccin-covid-19

Mon âge	Ma situation	AstraZeneca	Pfizer-BioNTech ou Moderna
0 à 17 ans		<i>Je ne suis pas concerné</i>	
18 à 49 ans inclus	Je n'ai pas de problème de santé	<i>Pour l'instant, je ne peux pas me faire vacciner</i>	
	J'ai une pathologie à très haut risque de forme grave de COVID-19*		✓ En centre de vaccination avec une prescription médicale de mon médecin traitant ou sur mon lieu de soin
50 à 54 ans inclus	Je n'ai pas de problème de santé	<i>Pour l'instant, je ne peux pas me faire vacciner</i>	
	J'ai un risque de forme grave de COVID-19*		✓ En centre de vaccination
	J'ai une pathologie à très haut risque de forme grave de COVID-19*		✓ En centre de vaccination avec une prescription médicale de mon médecin traitant ou sur mon lieu de soin
55 à 69 ans inclus	Je n'ai pas de problème de santé	<i>Pour l'instant, je ne peux pas me faire vacciner</i>	
	J'ai un risque de forme grave de COVID-19*	✓ Chez mon médecin traitant ou médecin du travail ou sur mon lieu de soin ou en pharmacie	✓
Plus de 70 ans	J'ai une pathologie à très haut risque de forme grave de COVID-19*	✓ Chez mon médecin traitant ou médecin du travail ou sur mon lieu de soin ou en pharmacie	✓ En centre de vaccination avec une prescription médicale de mon médecin traitant ou sur mon lieu de soin
	Je suis en établissement pour personnes âgées	✓ Chez mon médecin traitant ou sur mon lieu de soin ou au sein de mon établissement ou en pharmacie	✓ Au sein de mon établissement
	Je vis à domicile (ou dans une autre structure)	✓ Chez mon médecin traitant ou sur mon lieu de soin ou en pharmacie	✓ En centre de vaccination

N.B. : Les personnes majeures en situation de handicap, hébergées en maison d'accueil spécialisée ou foyer d'accueil médicalisé, se font vacciner au sein de leur établissement.

version : mercredi, 24 mars 2021



⁴ <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (information du 31/03/2021)

- un pour les professionnels de santé :

La vaccination POUR LES PROFESSIONNELS
(À partir de 18 ans conformément aux autorisations de mise sur le marché de ces vaccins)

* Liste des professionnels sur solidarites-sante.gouv.fr/vaccin-covid-19

Je suis un professionnel :

- De santé*
- D'un établissement de santé
- D'un établissement ou service médico-social intervenant auprès de personnes vulnérables
- Salarié de particulier employeur intervenant auprès de personnes âgées et handicapées vulnérables
- Sapeur-pompier

Mon âge	Avec quels vaccins ?		
DE 18 À 54 ANS INCLUS	Pfizer-BioNTech ou Moderna ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement.		
55 ANS ET PLUS	<table border="1"> <tr> <td>AstraZeneca ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement ou chez mon médecin traitant ou chez mon médecin du travail ou en pharmacie. <small>(sauf si une 1^{ère} injection a été réalisée avec le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna)</small></td> <td>Pfizer-BioNTech ou Moderna ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement.</td> </tr> </table>	AstraZeneca ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement ou chez mon médecin traitant ou chez mon médecin du travail ou en pharmacie. <small>(sauf si une 1^{ère} injection a été réalisée avec le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna)</small>	Pfizer-BioNTech ou Moderna ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement.
AstraZeneca ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement ou chez mon médecin traitant ou chez mon médecin du travail ou en pharmacie. <small>(sauf si une 1^{ère} injection a été réalisée avec le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna)</small>	Pfizer-BioNTech ou Moderna ✓ En centre de vaccination ou dans mon établissement.		

version : lundi 22 mars 2021

QUELS SONT LES VACCINS RECOMMANDES EN FONCTION DES CIBLES A VACCINER ?

Le vaccin **VaxZevria® d'AstraZeneca** peut être administré aux personnes de plus de 55 ans faisant partie des publics prioritaires. En effet les cas extrêmement rares d'effets secondaires signalés dans certains pays européens sont apparus en quasi totalité chez des personnes âgées de moins de 55 ans.

Les vaccins à ARNm (**Comirnaty® de Pfizer-BioNTech** et **COVID-19 Vaccine Moderna®**) sont, eux, préférentiellement réservés aux personnes prioritaires âgées de moins de de 55 ans et peuvent être administrés aux autres publics cibles quel que soit leur âge.

LES CAMPAGNES DE VACCINATION EN EUROPE | QUELQUES EXEMPLES

Aperçu du système en place pour la documentation du statut vaccinal individuel contre le COVID-19

Système pour le suivi du statut vaccinal contre la COVID-19	Pays
Pays disposant d'un système de registre électronique de vaccination actuellement en place et / ou améliorant et / ou développant leur propre système	Belgique, Croatie, Danemark, Finlande, Islande, Italie, Pays-Bas (en cours), Malte, Norvège, Portugal, Roumanie, Slovénie, Espagne, Suède
Tout autre système électronique actuellement en place ou en cours de développement	Autriche, Estonie, Allemagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Pologne (en cours de mise en œuvre), Royaume-Uni
Pays qui utiliseront d'autres systèmes déjà en place (par exemple, base de données des réclamations d'assurance, etc.)	Lettonie, République Tchèque, Allemagne
Carte électronique	Estonie
Autre (par exemple registre papier, etc.)	Bulgarie, Chypre, <u>France</u> , Hongrie, Liechtenstein, Slovaquie

Aperçu des stratégies nationales de logistique, d'approvisionnement et de recours à la procédure « d'appel d'offre groupé » (joint procurement)

Infrastructure et utilisation de l'approvisionnement conjoint d'articles pour effectuer des vaccinations	Pays
Utiliser les infrastructures déjà en place (jugées suffisantes pour le déploiement des vaccins)	Bulgarie, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Suède
Examiner l'infrastructure actuelle pour s'assurer qu'elle est suffisante	Croatie, Danemark, <u>France</u> , Italie, Luxembourg, Portugal
Examiner l'infrastructure pour se procurer des équipements supplémentaires pour la chaîne du froid	Autriche, Belgique, République tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Grèce, Lettonie, Lituanie, Slovaquie, Espagne
Utilisera la procédure de « joint procurement » pour acheter les articles nécessaires pour effectuer les vaccinations	Autriche, Belgique, Croatie, République tchèque, Estonie, Finlande, <u>France</u> , Allemagne, Lettonie, Lituanie, Malte, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, Espagne, Slovaquie, Slovénie
N'utilisera pas la procédure de « joint procurement »	Bulgarie, Hongrie
Discute actuellement pour utiliser la procédure de « joint procurement »	Danemark, Grèce, Italie, Luxembourg, Suède

Aperçu des stratégies pour disposer de personnels formés pour l'administration des vaccins, le paiement des vaccins, les équipements de protection ainsi que la coordination des autorités sanitaires et civiles dans le déploiement des vaccins

Système de déploiement de la vaccination	Pays
S'appuyer sur les vaccinateurs actuels	Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Estonie, Finlande, Grèce, Luxembourg, Malte, Pologne, Espagne, Suède
Mobiliser et former d'autres membres du personnel médical pour administrer les vaccins	Autriche, Belgique, Danemark, <u>France</u> , Allemagne, Hongrie, Lituanie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie
Travailler sur une stratégie pour avoir suffisamment de personnel pour administrer les vaccins	Finlande, Italie, Lettonie
Fournir le vaccin gratuitement	Belgique, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, <u>France</u> , Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Espagne, Suède
Stocker des équipements de protection individuelle adéquat dans le cadre de marchés publics communs au niveau de l'UE ou au niveau national	Autriche, Belgique, Bulgarie, Allemagne, Italie, Malte, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, Slovaquie, <u>France</u> , Espagne
Utiliser leurs propres réserves d'équipements de protection individuelle adéquat	Croatie, République Tchèque, Estonie, Finlande, <u>France</u> , Grèce, Hongrie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Suède
Les autorités sanitaires et les autorités civiles coordonnent le déploiement des vaccins	Autriche, Croatie, Danemark, <u>France</u> , Allemagne, Grèce, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Roumanie, Slovaquie



QUESTION 2

Une fois le vaccin mis sur le marché, quelles études cliniques se poursuivent ?

Une fois un vaccin mis sur le marché, des études cliniques sont encore menées : les études de Phase IV ou post-AMM/post-commercialisation. Elles permettent d’approfondir la connaissance du vaccin dans ses conditions réelles d’utilisation et d’évaluer à grande échelle sa tolérance, notamment d’identifier tout effet indésirable grave et/ou inattendu dû à son administration. Ces études vont ainsi permettre de confirmer, en situation réelle, l’efficacité du vaccin, d’affiner les connaissances du produit (incidence et fréquence des effets indésirables, interactions médicamenteuses...) et d’étudier l’ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l’usage du vaccin.

La pharmacovigilance est une étape indispensable après la commercialisation d’un vaccin. C’est l’ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui veille en France à la sécurité d’emploi du vaccin après sa mise sur le marché grâce au [système national de pharmacovigilance](#) qu’elle met en œuvre et coordonne, en partenariat avec l’Agence européenne du médicament (EMA).

Pour prendre l’exemple précis de la COVID-19, des données plus précises sur les populations vaccinées durant les premières phases de la campagne permettront de déterminer l’impact sur ces populations cibles et d’adapter les pratiques si nécessaire. Des études pédiatriques sont actuellement en cours pour certains vaccins. D’autres seront menées sur le séquençage des nouvelles souches, afin de suivre l’évolution du virus, notamment chez les patients infectés après vaccination. Ces études permettent aussi de mesurer l’impact du vaccin sur les variants qui ont été identifiés.



QUESTION 3

Comment l'état et les industriels suivent les variants ? Quand et comment est décidé la modification d'un vaccin pour être efficace contre un nouveau variant ?

Les virus se caractérisent par leur capacité à muter lorsqu'ils se multiplient dans l'organisme, et si ces mutations sont trop nombreuses, elles conduisent à un « variant » parfois plus difficile à combattre que le virus initial, et qui peut devenir dominant.

Ça fait partie de l'évolution naturelle des virus et il était attendu, avec la diffusion de cette pandémie, de voir apparaître un nombre croissant de nouveaux variants. C'est pourquoi il est essentiel de mettre en place - en France et au niveau international - une surveillance virologique constante incluant un séquençage via différentes plateformes (comme c'est le cas pour la grippe).

Cette surveillance se fait grâce à la mise en place d'un réseau de laboratoires de virologie présents dans la plupart des pays et qui, par exemple en France sont en lien avec les Centres Nationaux de Référence (CNR) pour détecter le plus précocement possible l'apparition de variants émergents et développer des outils adaptés de RT-PCR multiplex pour les diagnostics en routine. Les CNR et les industriels (spécialisés dans le diagnostic) travaillent ensemble afin de développer ses outils au plus vite.⁵

Au niveau mondial, la veille internationale de l'émergence de nouveaux variants et le partage de ses données se fait via la plateforme internationale GISAID, qui existe depuis plus de 10 ans pour la grippe, et qui est reconnue comme un mécanisme efficace et fiable de partage rapide des données publiées et « non publiées » sur la grippe. Cette même plateforme travaille depuis le début de la pandémie sur le SRAS-CoV-2 (et ses variants), c'est le GISAID qui a rendu public son génome en janvier 2020, et l'a mis à disposition des industriels pour le développement des premiers vaccins et des premiers tests diagnostiques.

Par ailleurs, les industriels, suivent avec la plus grande attention l'évolution des variants :

- Dans le cadre des essais cliniques lorsque des cas de COVID-19 surviennent chez les sujets vaccinés (« breakthrough cases »), où il est essentiel de comprendre la raison de l'échec du vaccin,
- Après la mise à disposition du vaccin, au travers d'études en vie réelle mise en place à la demande des autorités.

⁵ Avis du Conseil scientifique COVID-19 - 12 janvier 2021 : Entre vaccins et variants : une course contre la montre : avis_conseil_scientifique_12_janvier_2021_actualise_13_janvier_2021.pdf (solidarites-sante.gouv.fr)

PRODUCTION ET DISTRIBUTION DES VACCINS



QUESTION 4

Comment la qualité de la production et de la distribution d'un vaccin est-elle surveillée ?

D'une manière générale, la qualité de la production d'un vaccin est renforcée par rapport à un médicament :

- Le contrôle qualité occupe 70 % du temps de production d'un vaccin. Les industriels réalisent à chaque étape de fabrication de nombreux contrôles relatifs à la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit (présence de la substance active dans les quantités attendues, pureté, vérification de l'élimination des produits intervenant dans la fabrication, etc...).
- La mise sur le marché de chaque lot de vaccins est renforcée via une procédure de libération des lots par l'ANSM. Cette procédure est imposée par la réglementation européenne qui exige un contrôle qualité de 100 % des lots de vaccins avant leur mise sur le marché européen par le laboratoire fabricant et par un laboratoire public officiel (on parle de double libération des lots).

Les contrôles sont effectués en routine sur des échantillons de produits finis, mais également sur des produits en cours de fabrication, avec quatre éléments testés :

- son identité, c'est-à-dire l'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu,
- son activité en laboratoire ou chez l'animal,
- la stabilité de ses composants,
- l'absence de contamination par des micro-organismes étrangers.

Les vaccins COVID-19 seront soumis à l'ensemble de ces contrôles.



QUESTION 5

Comment est fixé le nombre de doses d'un flacon de vaccin contre la Covid-19 ?

Le nombre de doses contenu dans un flacon de vaccin contre la Covid-19 est déterminé par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), et plus particulièrement par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui accompagne cette AMM.

Conformément aux normes établies par les autorités réglementaires en matière de vaccins, un extra-volume est prévu et disponible dès l'origine afin de disposer d'une marge de sécurité. Après décision des agences de santé compétentes (FDA, EMA), cet extra volume peut - parfois et dans certaines conditions - augmenter le nombre de doses disponibles par flacon, notamment pour permettre de vacciner et protéger un nombre encore plus important de personnes.

L'extraction de cette extra dose dans la solution résiduelle du flacon suppose l'utilisation de dispositifs d'injection aux caractéristiques spécifiques. Aussi, il revient aux seuls professionnels de santé, habilités à vacciner, d'estimer si l'obtention d'une dose supplémentaire est possible, en veillant au respect des bonnes pratiques applicables. En outre, les excédents de vaccin provenant de plusieurs flacons ne doivent jamais être mis en commun.



QUESTION 6

Où sont produits les vaccins ?

L'Europe est leader de la production de vaccins, avec 27 sites de production répartis dans 11 pays de l'UE. L'Europe produit chaque année 1,7 milliard de doses de vaccins, soit 76 % de la production mondiale. Le choix des usines de production du vaccin COVID-19 va dépendre du type de vaccin à produire et du procédé technologique employé. La pression est extrêmement forte sur les producteurs de vaccins pour anticiper la production de vaccins contre la COVID-19, sans attendre les résultats des recherches en cours, tout en assurant la production normale d'autres vaccins. La Fondation Bill and Melinda Gates a annoncé qu'elle s'engageait à construire des usines pour 7 vaccins contre la COVID.

Pour autant, la localisation d'un site industriel sur une zone géographique donnée ne signifie pas que la production de ce site sera entièrement dédiée à cette zone :

- des sites de production peuvent produire pour approvisionner tous les continents,
- les différentes phases de production d'un vaccin peuvent être réalisées sur plusieurs sites différents (production de l'antigène, remplissage et lyophilisation, conditionnement).

Les vaccins qui seraient in fine distribués en France pourront donc être produits sur plusieurs continents. Et inversement, des sites français pourront produire pour des vaccins destinés à une distribution européenne, voire mondiale.

Début avril 2021, la production de vaccins anti-Covid a démarré en France, chez Delpharm, dans son usine de Saint-Rémy-sur-Avre (Eure-et-Loir), pour le compte du laboratoire allemand BioNTech, partenaire de l'américain Pfizer. Dans les mois suivants, il est prévu que cinq sites industriels soient à pied d'œuvre pour produire des vaccins sur le territoire. Outre Delpharm, le Suédois Recipharm va produire des vaccins pour l'entreprise américaine Moderna, à compter de mi-avril, dans son usine française de Monts (Indre-et-Loire). Le façonnier Fareva commencera fin mai, début juin la production du CureVac, s'il obtient une autorisation de mise sur le marché, dans ses usines de Pau et de Val-de-Reuil (Eure). Enfin, le Français Sanofi produira, lui, pour Janssen (filiale de Johnson & Johnson), à Marcy-l'Etoile (Rhône).



QUESTION 7

Quels sont les défis spécifiques de production et de distribution ?

La production de vaccins à grande échelle nécessite des usines high-techs qu'il faut construire et faire certifier, ainsi que des équipes formées et disposant de la bonne expertise. C'est la raison pour laquelle l'urgence de la COVID-19 pousse les entreprises à conclure des partenariats (production par des tiers ou façonniers) ou à commencer à construire les chaînes de production avant même de savoir si leur vaccin sera efficace et bien toléré.

Les défis pour acheminer les vaccins jusqu'au citoyen sont nombreux : un nombre suffisant de sites de production, l'adaptation des chaînes de production et les mesures prises pour accélérer la mise à l'échelle et la fabrication du vaccin, la montée en puissance de la production pour atteindre les 1,3 milliard de doses fin 2021, le stockage, la conservation, les points de distribution en France.

Selon les conditions de conservation des vaccins, s'ajoute le nombre de logisticiens pouvant assurer la livraison en grand froid, transports aériens et transports terrestres. Ces process sont en train d'être précisés.

Au-delà du vaccin en lui-même, il faut également produire en très grande quantité un nombre de flacons et d'aiguilles (plusieurs milliards et plusieurs dizaines de milliards respectivement) qu'il va falloir mobiliser à l'échelle mondiale.



QUESTION 8

Comment adapter les sites de production pour répondre à la demande très forte ? Que deviendront leurs capacités après la covid ?

L'industrie du vaccin est une industrie de pointe caractérisée par des techniques de production extrêmement rigoureuses et des processus de contrôle qualité nombreux. En effet, les **vaccins** sont des **produits biologiques de haute technologie** dont la fabrication repose sur des organismes vivants. Du fait de leur nature biologique, les vaccins ne sont pas seulement caractérisés par leur composition et par de nombreux tests de contrôle qualité mais aussi par le respect de l'ensemble des règles d'assurance de la qualité pharmaceutiques et de la reproductibilité des paramètres du procédé de fabrication décrit à l'AMM.

Les **cycles de production** sont donc particulièrement **complexes**, avec 70% du temps de production dédié aux contrôles qualité destinés à vérifier la conformité à chaque étape du procédé de fabrication.

En effet, avant que les pharmaciens du département qualité ne puissent libérer un lot, selon le vaccin et le nombre d'antigènes qu'il contient, jusqu'à 1 200 tests individuels sont nécessaires pour contrôler la qualité de chaque matière première mise en œuvre dans la fabrication et pour confirmer la pureté, l'efficacité et la qualité de chaque dose. Ainsi, sur un site de production, 1 personne sur 4 en moyenne, travaille à l'assurance et au contrôle de la qualité.

La construction de nouveaux bâtiments de production est un processus long, et ils doivent être ensuite autorisés par les autorités réglementaires : on estime à environ **7 à 10 ans** le temps nécessaire à ce qu'un nouveau site de production devienne opérationnel.

Dans tous les cas, les entreprises productrices de vaccin suivent toujours le même objectif : garantir que chaque personne qui en a besoin, puisse disposer d'un vaccin qui réponde aux exigences de qualité, efficacité et de sécurité.

La pandémie actuelle a mis les industriels face à des défis de grande ampleur d'un point de vue industriel : produire, dans un temps le plus court possible, un nombre de doses de vaccins considérable pour la planète entière.

Or, produire un vaccin nécessite des agréments, des capacités, des moyens humains, et des matières premières importants, et changer une ligne de production de vaccin peut prendre plusieurs années. C'est pour cela que plusieurs voies alternatives ont été mises en œuvre, de façon individuelle ou combinée :

- Début de la production « à risque », avant même la fin des essais cliniques, et donc sans savoir si leur vaccin serait finalement autorisé par les agences sanitaires,
- Mobilisation de chaînes de production initialement dédiées à d'autres vaccins,

- Collaborations avec d'autres fabricants agréés et disposant de personnel formé, afin d'augmenter rapidement les capacités de production,
- Utilisation des sites de fabrication au plus près du circuit de distribution : ainsi, chacun des laboratoires impliqués utilise des sites de production européens,
- Production de présentations dites « multidoses » afin d'optimiser les temps dédiés aux opérations de remplissage et le nombre de contenants nécessaires mais également faciliter le stockage et le transport (réduction des volumes),
- Réduction du nombre de « références », c'est-à-dire harmonisation des packagings mis à disposition des pays.

Le devenir de ces lignes de production des vaccins contre la COVID n'est pas encore connu. En effet, les plans à moyen et long terme évolueront en fonction de l'évolution de la pandémie et du virus, et donc en fonction des besoins (vaccination pandémique, transformation du vaccin en vaccin annuel, etc.)



QUESTION 9

Quelles formes peuvent prendre les collaborations entre industriels pour produire plus de vaccins ? Ces alliances entre industriels sont-elles de nouvelles formes innovantes de partenariat entre entreprise concurrentes ?

Face à ce défi de santé publique qu'est la pandémie due au coronavirus, les industriels ont dès le début collaboré dans le développement des vaccins (par exemple en combinant les forces de 2 laboratoires par l'association de 2 technologies), permettant de gagner un temps précieux dans le développement.

Compte tenu de l'ampleur de la maladie, un deuxième défi, industriel, est de pouvoir produire un nombre suffisant de doses. Compte tenu de la complexité technologique, les industriels ont travaillé à optimiser les outils de production.

Afin d'augmenter les capacités de production, il est possible de faire appel à des sous-traitants (par un transfert de technologie vers ces derniers). De nouvelles formes innovantes de partenariat sont également étudiées, comme l'accès à l'outil de production d'un autre laboratoire spécialisé et dimensionné pour produire de grandes quantités de vaccins. Certains laboratoires ont déjà exprimé leur intérêt à participer à l'effort de production du vaccin d'industries concurrentes. Le cas échéant, cela nécessite une adaptation des lignes de production qui peut prendre plusieurs mois.

Enfin, certaines collaborations s'appuient également sur la mise à disposition d'une expertise et d'infrastructures liées à la distribution du vaccin.

Ces collaborations permettent d'améliorer l'accessibilité des vaccins, en rendant les doses disponibles pour le plus grand nombre le plus rapidement possible.

FINANCEMENT ET ACCES



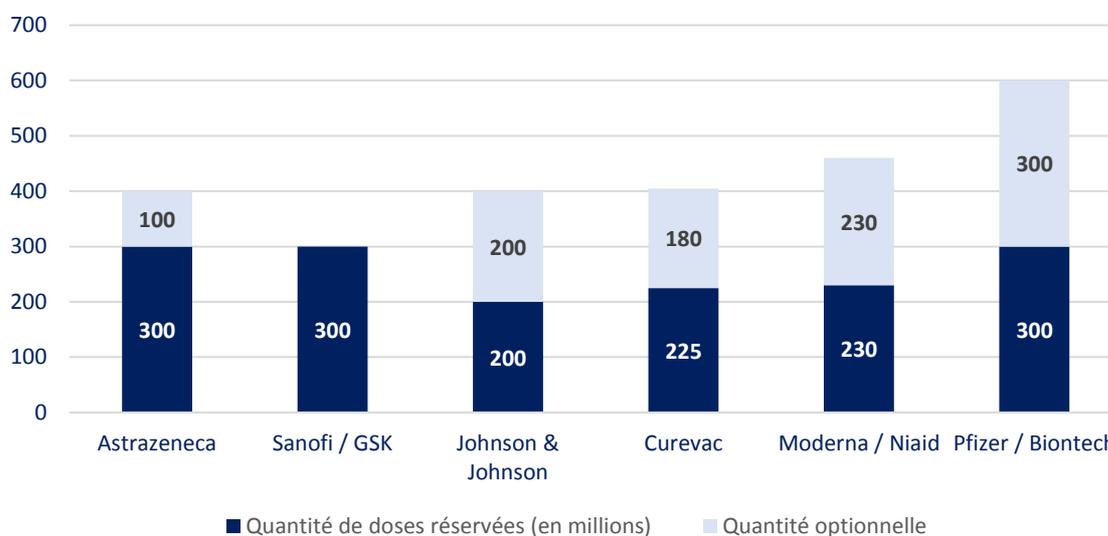
QUESTION 10

Quels contrats européens ont été signés avec les laboratoires ?

Pour soutenir les entreprises dans la mise au point et la production rapides d'un vaccin, la Commission européenne a conclu des contrats avec des producteurs de vaccins individuels au nom des États membres. En échange du droit d'acheter un nombre défini de doses de vaccin dans un délai donné et à un prix donné, une partie des coûts initiaux supportés par les producteurs de vaccins sont financés dans le cadre de contrats d'achat anticipé⁶.

Six contrats signés à date⁷ pour un montant total de 2,7 milliards d'euros sont financés pour quasiment 1 milliard de doses.

Les 6 contrats passés par la Commission européenne pour de futurs vaccins



Les doses françaises dépendent directement de l'Union européenne (UE), qui est chargée de passer des précommandes auprès des laboratoires. L'UE répartit les doses entre chaque Etat-membre en

⁶ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=EN>

⁷ https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_fr

fonction de la démographie. Le gouvernement français a assuré pouvoir recevoir 200 millions de doses de vaccins⁸, ce qui correspond à 15% des doses de l'UE, de quoi vacciner 100 millions de personnes.

⁸ <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>



QUESTION 11

Qui finance les vaccins contre le SARS-CoV-2 ?

La spécificité d'un développement de vaccin accéléré en période pandémique est une prise de risque pour tous, entreprises comme Etats : développement accéléré avec le risque que le produit n'aboutisse pas, réorientation d'une partie des ressources internes d'une entreprise sans garantie de réussite production avant la fin des essais cliniques (risque de produire un vaccin qui ne sera finalement pas distribué) d'où l'importance de passer des accords en amont qui peuvent limiter les risques financiers.

Le financement de la R&D et de la production de chaque candidat vaccin est différente, avec une part de financement public qui varie fortement d'un projet à l'autre. Deux grands types de financement, le premier pour le développement clinique, le second, dans le cadre de précommandes, permet de partager le risque financier.

Etats-Unis

Les Etats-Unis se sont positionnés très tôt, sur ces deux types de financement, via notamment l'opération « Warp speed ». Le pays a financé à hauteur de 11 milliards de dollars les deux volets, celui de la recherche et du développement, et de l'achat de doses.

Europe

La Commission européenne a débloqué des fonds pour la R&D dédiée à la lutte contre le SARS-CoV-2, pour près de 450 millions d'euros et voudrait aller plus loin dans la coopération européenne en matière de santé. En effet, il n'existe actuellement, à l'échelle de l'Union, aucun organisme comparable à l'autorité américaine de R&D de pointe en matière biomédicale (BARDA) pour coordonner et piloter ces travaux. Dans son discours sur l'état de l'Union de 2020, la présidente de la Commission, Mme von der Leyen a promis que l'Union « créera une BARDA européenne, pour une R&D de pointe en matière biomédicale ». Cette nouvelle autorité interviendra en appui de notre capacité et de notre volonté de réagir face aux menaces et urgences transfrontières, qu'elles soient d'origine naturelle ou intentionnelle. Les travaux préparatoires sont en cours et la Commission présentera une proposition pour la future agence au quatrième trimestre de 2021⁹.

L'Union Européenne a également signé des précommandes, permettant de financer une partie de la production anticipée et à risque pour les entreprises, avec six laboratoires : Moderna, AstraZeneca et Johnson & Johnson, Sanofi-GSK, Pfizer-BioNtech et l'allemand CureVac.

⁹ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_20_2042



QUESTION 12

Y a-t-il une répartition au niveau mondial ?

Compte tenu de l'urgence de la situation, que ce soit dans les pays à hauts revenus ou les pays à plus faibles ressources, il sera nécessaire de travailler très étroitement entre gouvernements, organisations supranationales (Union européenne) et organisations internationales (OMS entre autres). Les entreprises du médicament s'engagent tout particulièrement à ce que les vaccins développés soient mis à disposition de tous, partout dans le monde, sous réserve bien entendu qu'ils franchissent avec succès les différentes étapes de développement.

Les dirigeants d'AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Moderna, Pfizer et Sanofi ont signé en septembre 2020 un engagement historique pour continuer à faire de la sécurité et du bien-être des personnes vaccinées la priorité absolue dans le développement des premiers vaccins COVID-19. Les 9 dirigeants s'engagent également à « s'efforcer de garantir un approvisionnement suffisant et une gamme variée de vaccins, afin de permettre une distribution mondiale. »

Pour garantir un accès équitable aux vaccins aux pays pauvres, l'Organisation mondiale de la santé a lancé cet été l'initiative Covax¹⁰. Mené en collaboration avec GAVI, l'Alliance du vaccin et la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies, ce dispositif rassemble des pays riches (notamment la Chine ou la France, mais pas les Etats-Unis), des donateurs privés et des organisations philanthropiques (dont la Fondation Bill&Melinda Gates, qui est par ailleurs partenaire du Monde Afrique). Covax a pour objectif de réunir un maximum de fonds pour fournir des vaccins et des équipements médicaux aux nations à faibles revenus.

Actuellement, 94 pays riches ont rejoint cette initiative pour venir en aide à 92 pays à « revenu faible et intermédiaire ». Covax a réuni plus de 2 milliards de dollars, mais il en faudra 5 supplémentaires pour mener à bien cette mission.

Le 13 novembre 2020, L'Union européenne a annoncé qu'elle apporterait 100 millions d'euros supplémentaires sous forme de subventions en soutien au mécanisme COVAX pour garantir aux pays à revenu faible ou intermédiaire l'accès au futur vaccin contre la COVID-19 complétant ainsi les 400 millions d'euros de garanties déjà engagés précédemment.

Au Forum de Paris sur la Paix, le 12 novembre, la France a annoncé qu'elle contribuerait à hauteur de 100M€ à COVAX, dès qu'un vaccin sera disponible. La France s'est aussi engagée à apporter 50 M€ additionnels à l'OMS, seule organisation universelle dans le domaine de la santé pour renforcer les capacités des systèmes de santé.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont d'ores et déjà passé de leur côté certains accords avec GAVI notamment, l'alliance du vaccin dans le cadre de l'initiative COVAX.

Le 19 février 2021, l'Union européenne (UE) a annoncé une enveloppe supplémentaire de 500

¹⁰ <https://www.gavi.org/fr/facilite-covax>

millions d'euros, ce qui porte sa contribution à 1 milliard, faisant de l'UE l'un des principaux donateurs. Avec cette nouvelle contribution, l'UE renforce son investissement en faveur de la reprise mondiale.



QUESTION 13

Quels sont les différents modes d'accès aux vaccins pour les pays les plus pauvres ?

Pour enrayer la pandémie de Covid-19, un accès globalisé, rapide et équitable aux vaccins et (futurs) traitements disponibles demeure un enjeu prioritaire. A cet effet, plusieurs mécanismes ont déjà été mis en place pour offrir des réponses coordonnées et structurées.

Dès mars 2020, **un dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 (Accélérateur ACT)** a vu le jour après l'appel lancé par les dirigeants du G20. Il réunit des gouvernements, des organisations du domaine de la santé, des scientifiques, des entreprises, la société civile et des organismes philanthropiques afin **d'accélérer la mise au point, la production et la distribution équitable des tests, des traitements et des vaccins contre la COVID-19.**

De cet accélérateur est né **COVAX¹¹**, une initiative mondiale coordonnée par l'Alliance du Vaccin (GAVI), la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) visant à assurer un accès équitable aux vaccins contre la COVID-19 pour tous les pays, quel que soit leur niveau de revenus. Un **mécanisme financier de garantie de marché doit permettre à 92 pays et territoires à faibles et moyens revenus d'accéder aux vaccins** en même temps que les autres. Ce mécanisme prévoit notamment d'approvisionner les pays et territoires participants de 2 milliards de doses d'ici la fin de l'année, dont au moins 1,3 milliard à ces 92 pays et territoires. Dans le cadre de ce système de garantie de marché, certains laboratoires fourniront notamment le vaccin à prix coûtant.

D'autre part, l'Union africaine (55 pays) a lancé une initiative distincte nommée **Avatt¹² (African Vaccine Acquisition Task Team)**, qui a permis **d'obtenir 670 millions de doses disponibles dans les deux années à venir**, pour l'Inde et une grande partie des pays en développement.

Les entreprises du médicament ont également **organisé leurs lignes de production**, en plus de conclure des **accords avec d'autres fournisseurs afin d'augmenter leur capacité de fabrication** (notamment des accords entre BioNTech, Sanofi, Novartis et Delpharm; entre Moderna et Recipharm...).

¹¹ <https://www.who.int/fr/news/item/22-01-2021-covax-announces-new-agreement-plans-for-first-deliveries>

¹² <https://africacdc.org/news-item/amsp-opens-covid-19-vaccines-pre-orders-for-55-african-union-member-states/>



QUESTION 14

Le recours à la licence d'office sur les vaccins contre la COVID permettrait-il d'accélérer leur production ?

Les appels (pétitions, tribunes...) se multiplient dans le monde pour lever les brevets des vaccins anti-Covid 19 afin d'accélérer leur production et de faire de ces vaccins un bien public mondial. Le droit national prévoit l'existence d'une licence d'office dans des situations d'urgence, situation dans laquelle l'Etat peut obliger les industriels à donner une licence. A ce jour, la France n'y a encore jamais eu recours.

L'exemption des brevets sur les vaccins contre la Covid, ou le recours en France à la licence d'office, ne permettrait pas d'aller plus vite :

- D'une part parce que les outils de production sont déjà totalement mobilisés et que les véritables verrous sont technologiques et logistiques,
- D'autre part, parce que les technologies sont trop innovantes pour être transférées simplement d'un site à l'autre.

Fabriquer des milliards de doses pour des personnes à travers le monde entier sans jamais compromettre la qualité ou l'innocuité des vaccins est un défi sans précédent, au vue de la complexité à produire les vaccins qui sont des produits biologiques.

L'accès pour tous aux vaccins est une priorité partagée par les entreprises. Les laboratoires, engagés dans cette course contre le virus, multiplient déjà les collaborations avec des licences volontaires et mettent en place des collaborations inédites pour répondre aux besoins en termes de recherche, de production mais aussi d'accès aux patients.

La Crise du Covid-19 a démontré que la propriété intellectuelle n'est ni un obstacle ni un frein à l'innovation et à l'accès des patients aux innovations. C'est la propriété intellectuelle qui a favorisé l'innovation ces dernières années car ce qui pousse les entreprises pharmaceutiques à innover, parfois à perte, c'est le possible retour sur investissement, et donc les brevets qui protègent leurs découvertes.

Développer des vaccins et des traitements vitaux si rapidement aurait été impossible sans un cadre juridique et réglementaire qui protège la propriété intellectuelle et récompense le succès.

L'objectif du monopole commercial temporaire offert par le brevet est double : en plus d'inciter à l'innovation, il permet de rendre transparent le contenu de l'innovation.

L'octroi obligatoire de licences d'office serait délétère pour le futur de la recherche car il supprimerait toute incitation à investir dans de nouvelles technologies qui pourraient être utilisées pour lutter contre de futures pandémies.

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT



QUESTION 15

Quelles sont les différentes pistes de vaccins explorées aujourd'hui ?

Au 6 avril 2021, 311 projets de développement de vaccins sont en cours¹³. Plus le nombre de vaccins à l'étude sera important, plus les chances de développer des vaccins sûrs et efficaces seront élevées. En effet, le développement d'un vaccin est un process complexe à haut risque d'échec et plusieurs vaccins seront nécessaires pour mettre un terme à la pandémie mondiale.

Stade de développement des 311 candidats vaccins contre la COVID-19 à l'échelle mondiale

227 en Pré-clinique	26 En Phase I	26 En Phase I/II	6 En Phase II	22 en Phase III	4 en Phase IV	13 en utilisation
-------------------------------	-------------------------	----------------------------	-------------------------	---------------------------	-------------------------	-----------------------------

Le principe de la vaccination dans le cas du SARS-CoV-2 est d'exposer le système immunitaire de l'hôte à la protéine virale SPIKE. Cette protéine est la « clé » qui permet au virus d'entrer dans la « serrure » de nos cellules pour les infecter. La présence de SPIKE suffit à déclencher une réponse immunitaire, et à garder en mémoire l'intérêt de se protéger contre ce virus. Lors d'une prochaine infection par ce virus, les cellules du système immunitaire le reconnaîtront et l'élimineront. La protéine SPIKE permet la fixation du virus à la surface de la cellule immunitaire grâce à un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec un récepteur de surface cellulaire.

Différentes techniques vaccinales visent donc à véhiculer cette protéine SPIKE dans l'organisme sous des formes pouvant provoquer la réponse immunitaire.

Il peut s'agir d'injecter directement le virus SARS-CoV-2 sous une forme atténuée ou inactivée (vaccins atténués ou inactivés), ou encore d'injecter des protéines clefs du virus (protéines recombinantes vaccinales ou vaccin à sous-unités protéiques) ou un virus complètement

¹³ https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (données du 06/04/2021)

différent, génétiquement modifié pour être inoffensif et exprimer la protéine SPIKE (vaccins à vecteur viral ou vectorisés).

Dans un autre cas, ce sont les propres cellules de l'organisme, qui vont fabriquer la protéine SPIKE. Pour cela, le vaccin injecté transporte une petite fraction du matériel génétique du virus, par exemple le gène qui code la protéine SPIKE. Nos cellules s'en emparent et se mettent à produire la molécule clé, qui est ensuite identifiée et mémorisée par le système immunitaire. C'est la technique des vaccins à ARN messenger. L'ARNm contient des instructions génétiques pour que le corps produise lui-même une protéine spécifique, il ne modifie et n'altère pas le contenu de notre code génétique. Ce sont deux processus biologiquement distincts.



Retrouvez la pastille vidéo du Leem sur les différentes technologies utilisées dans la vidéo suivante :

<https://www.leem.org/presse/comment-agit-le-vaccin-contre-la-covid-19>

Ces investissements sont utiles pour la recherche vaccinale dans son ensemble. Les avancées scientifiques et technologiques pourront être utilisées dans le développement d'autres vaccins.

Une nouvelle technologie : les vaccins à ARN

Même si la technologie de l'ARN messenger n'a jamais été testée en phase 3, elle a été utilisée ces dernières années dans des essais de phase 1 et 2 sur plus de 10 000 volontaires. Moderna a par exemple expérimenté cette technologie dans le cadre d'un vaccin contre le virus Zika ou la grippe.

Focus sur les vaccins à vecteur viral

Les vaccins développés par Astra Zeneca et Janssen utilisent une autre technologie récente, celle du vecteur viral. Ces vaccins utilisent un autre virus, en l'occurrence un adénovirus, génétiquement modifié pour devenir inoffensif et incapable de se répliquer. Le code génétique permettant la synthèse de la protéine S du coronavirus

Sars-CoV-2, est inséré dans l'ADN de l'adénovirus, lui permettant de produire cet antigène (la protéine S) dans l'organisme qui déclenche à son tour la réponse du système immunitaire et la production d'anticorps spécifiques.

Focus sur les vaccins protéiques

La technologie des vaccins à base de protéines clefs du virus est obtenue par génie génétique (protéines recombinantes). Technologie vaccinale classique, elle est utilisée par exemple pour des vaccins contre la grippe.

Focus sur les vaccins inactivés

La technologie des vaccins inactivés consiste à utiliser soit un fragment de l'agent infectieux (sa paroi ou sa toxine), c'est le cas par exemple des vaccins contre l'[hépatite B](#) ou le [tétanos](#) ; soit la totalité de l'agent infectieux qui est inactivé (vaccin contre la [coqueluche](#)); soit une toute petite partie seulement d'un virus, une protéine ou son acide nucléique (son ARN ou son ADN) (technique utilisée pour certains nouveaux vaccins contre le SRAS-CoV2 responsable de la COVID-19).



QUESTION 16

Pourquoi certains vaccins contiennent-ils des adjuvants ?

Cela dépend de la technologie utilisée. En effet, pour certains types de vaccins comme les vaccins inactivés, l'ajout d'un adjuvant est nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire robuste et permet, selon l'adjuvant utilisé de :

- réduire la quantité d'antigène par dose : c'est intéressant en cas de pandémie où la fabrication rapide d'un nombre suffisant de doses de vaccin peut être un facteur limitant la vaccination,
- réduire le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation,
- renforcer la réponse immunitaire chez des personnes « faibles répondeurs » ou avec un certain degré d'immunosuppression (notamment les personnes âgées),
- conférer une réponse immunitaire durable dans le temps.

Par exemple, la technologie des adjuvants sera ainsi une composante importante de plusieurs candidats vaccins développés dans le cadre des collaborations nouées par GSK avec différentes entreprises et organisations de recherche, dont celles avec Sanofi, Clover Biopharmaceuticals et Medicago.

Au contraire, d'autres vaccins, comme les vaccins vivants (englobant aussi les vaccins vectorisés) sont suffisamment immunogènes, parfois avec une dose seulement, et ne nécessitent pas d'adjuvant. C'est le cas notamment des vaccins utilisant la technologie des vecteurs viraux, comme ceux développés notamment par Astra Zeneca et Janssen. De même, les vaccins à ARN messenger ne contiennent pas d'adjuvant.



QUESTION 17

Comment a-t-on pu aller aussi rapidement sans perdre en sécurité ?

Plusieurs facteurs expliquent le développement aussi rapide de plusieurs vaccins contre la COVID-19. Ces facteurs sont autant d'ordre administratif (adaptation des procédures), que technologique (recherche sur l'ARN messager), que scientifique (connaissance du virus), que partenariale (des collaborations inédites). Répondre rapidement, oui, mais cela s'est toujours fait dans les conditions de sécurité maximum.

1. UN VIRUS PAS TOUT À FAIT INCONNU

Le SARS CoV-2 n'est pas un virus totalement inconnu. En effet, les recherches ont bénéficié de l'expérience acquise préalablement sur les coronavirus, des équipes de recherche publiques et privées ayant déjà travaillé dès 2003 sur le SARS-CoV ou le MERS-CoV, parfois même sur des candidats vaccins (projets n'ayant pas abouti dans la mesure où ces virus ont disparu).

2. LE SEQUENÇAGE RAPIDE DU VIRUS DES JANVIER 2020

Les progrès en biologie moléculaire et notamment en séquençage des génomes complets d'organismes ont permis très vite, dès janvier 2020, de disposer en accès libre des séquences génétiques du SARS-CoV-2 ce qui est la première étape pour isoler la protéine SPIKE.

Le 29 janvier 2020, l'Institut Pasteur, en charge de la surveillance des virus respiratoires en France, a séquencé intégralement le génome du coronavirus dit « 2019-nCoV ». C'est une première en Europe depuis le début de l'épidémie, permise grâce à la Plateforme de microbiologie mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur. P2M est dédiée au séquençage génomique des souches (bactéries, virus, champignons, parasites) que reçoivent les Centres nationaux de référence et les Centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de la surveillance des maladies infectieuses.

Toutes les équipes, publiques comme privées, ont commencé à travailler dès ce moment.

3. UNE RECHERCHE DE LONGUE DATE SUR L'ARN MESSAGER

Les recherches d'une protection vaccinale ont bénéficié des recherches de plusieurs décennies sur la technologie de l'ARN Messager. Cette technologie est, en effet, étudiée depuis les années 1970 sous l'impulsion de la chercheuse hongroise Katalin Kariko.

4. UNE COLLABORATION SANS PRECEDENT

Si les candidats vaccins ont pu être développés rapidement, c'est également grâce à une mobilisation exceptionnelle des équipes de recherche et l'efficacité des collaborations public-privé ou privé-privé (grands groupes, biotech).

ENTREPRISE	PARTENARIAT
PFIZER	BioNTECH
MODERNA	NIH (essais)
ASTRAZENECA	Oxford University
GSK (adjuvant)	SANOFI Clover Biopharmaceuticals Medicago
SANOFI	BARDA ; GSK (adjuvant) Translate Bio
JANSSEN	BARDA
VALNEVA	Dynavax (adjuvant)

**Liste des principales collaborations en Europe*

5. UN SOUTIEN DES ETATS, A LA FOIS SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA PRODUCTION

Un fonds d'urgence de 50 millions d'euros a été mis en place en mars 2020 en France pour soutenir de nombreuses initiatives de la communauté scientifique.

L'Union Européenne a financé également plusieurs vagues de projets de recherche pour lutter contre la COVID-19, chiffrés à près de 450 millions d'euros fin septembre. Autre exemple, plusieurs milliards de dollars pour accélérer le développement et la production de vaccins anti-COVID-19 débloqués aux Etats- Unis par le HHS (U.S. Department of Health & Human Services) dans le cadre de l'opération « Warp Speed».

Les investissements en capacités de production ont été initiés très tôt dans le process, de tel sorte que dès l'autorisation de mise sur le marché, les campagnes de vaccination puissent débuter. Une telle anticipation de la production avant même d'avoir des résultats cliniques est un engagement financier risqué en cas d'arrêt du vaccin mais permettant de réduire le délai de mise à disposition rapide des vaccins.

6. ADAPTATION DES PROCEDURES ADMINISTRATIVES (ACCELERATION DE LA VALIDATION DES PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES, ET DE LA PROCEDURE DE REVUE DU DOSSIER D'AMM)

On estime qu'en temps normal le développement d'un vaccin, de sa découverte jusqu'à sa mise à disposition, peut durer au minimum dix ans et demander un investissement de plus d'un milliard de dollars avec un risque global d'échec de 94 %.¹⁴

Dans le cadre de la pandémie, les Autorités sanitaires européennes se sont organisées et ont adapté

¹⁴ Nature Reviews. Drug Discovery. Volume 19. May 2020. 305.

les procédures d'évaluation afin de pouvoir répondre rapidement à l'avancée des dossiers tout en gardant les mêmes exigences de sécurité¹⁵.

Dans ce cadre, les phases des différents essais cliniques habituellement espacées et réalisées de manière séquentielle ont pu être menées rapidement et conjointement.



Source : Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586, 516-527 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

De même, des process exceptionnels sont appliqués par les autorités de santé pour délivrer des premières autorisations afin de faire face à l'urgence de la situation sanitaire. Les données générées par le Laboratoires sont évaluées au fur et à mesure alors qu'en temps normal elles sont rassemblées dans un dossier déposé uniquement lorsque celui-ci est complet.

L'Autorisation d'utilisation d'urgence par la FDA comme l'obtention de l'AMM par l'EMA - qui est conditionnelle –permettent un accès des vaccins aux populations. Les données des essais cliniques ainsi que les données obtenues après la commercialisation seront partagées avec les autorités réglementaires après ces premières étapes.

¹⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>

7. DES CONDITIONS DE SECURITE MAXIMUM GRACE AU RENFORCEMENT DE LA SURVEILLANCE DE LA SECURITE DES VACCINS

Le 13 novembre a été communiqué un « Plan de surveillance de la sécurité des vaccins » contre le Sars- CoV-2 élaboré par l'Agence européenne du médicament (EMA) avec les Etats membres de l'Union et les autorités sanitaires nationales. Ce plan détaille notamment les obligations de pharmacovigilance spécifiques aux vaccins qui seront homologués, le rapport bénéfices-risques de ces vaccins. Il précise comment les nouvelles informations qui arrive après l'homologation (AMM) sont collectées et rapidement examinées. La détection rapide et l'évaluation de nouvelles informations sur le rapport bénéfice-risque ainsi qu'une communication en temps opportun et un niveau élevé de transparence sont essentiels pour protéger la santé publique et garantir la confiance des professionnels de santé et de la population. Une fois l'AMM octroyée et la vaccination initiée en France pour ces produits, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) soumettent à l'EMA un résumé mensuel de sécurité et une surveillance nationale par l'ANSM est mise en place de manière adéquate afin de s'assurer de leur bonne tolérance.



QUESTION 18

Quels sont les candidats vaccins en cours d'évaluation par l'EMA ?

Parmi les 87 candidats-vaccins en essai clinique sur l'homme (29 mars 2021), 21 sont en phase III¹⁶, la dernière étape qui consiste à tester l'efficacité du vaccin à une grande échelle.

Parmi ces derniers, 3 sont actuellement en cours d'évaluation par le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMA, sur la base des données non cliniques disponibles et des données d'études cliniques précoces disponibles.

LES VACCINS EN COURS D'ÉVALUATION PAR L'EMA EN MARS 2021¹⁷:

Vaccin	Entreprise / Laboratoire	Date de début d'évaluation par l'EMA
CVnCoV	CureVac AG	12/02/2021
NVX-CoV2373	Novavax CZ AS	03/02/2021
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology	04/03/2021

¹⁶ https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (données du 29/03/2021)

¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation# covid-19-vaccines-under-rolling-review-section> (données du 31/03/2021)



QUESTION 19

Quelle a été la place des personnes très âgées (> 75ans) dans les essais cliniques ?

Des recommandations de développement clinique existent et définissent les conditions de réalisation des études cliniques, et notamment, les populations à étudier dans ces études, qui sont, de manière générale, corrélées à la population cible identifiée pour la vaccination. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) présente les résultats de ces études et une AMM est ainsi délivrée par les autorités sur la base de ces données, dans une indication précise et pour des populations de patients couvertes dans lesdites études cliniques.

Dans le cadre du développement des candidats vaccins, et notamment des quatre vaccins (Comirnaty®, Covid-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria® et Covid-19 Vaccine Janssen) récemment autorisés par l'agence européenne du médicament, ces derniers ont inclus dans leurs développements cliniques des patients de 75 ans et plus et leurs indications thérapeutiques approuvées au niveau européen couvrent cette population.

Une fois l'AMM octroyée et la vaccination initiée en France pour ces produits, une surveillance nationale a été mise en place de manière adéquate afin de s'assurer de leur bonne tolérance. Cette surveillance renforcée est assurée en temps réel, au travers d'une enquête de pharmacovigilance qui mobilisent les centres de pharmacovigilance (CRPV), à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées. Chaque vaccin fait l'objet d'un rapport piloté par un binôme de CRPV et un comité de suivi se regroupe de façon hebdomadaire afin de détecter tout signal potentiel de vigilance.

Par le biais des déclarations de pharmacovigilance, de nouvelles données de tolérance sont collectées sur les populations vaccinées selon la stratégie vaccinale, notamment chez les personnes très âgées qui font partie intégrante de la phase 1 de la campagne, débutée en janvier 2021, et ceci permet entre autres de compléter les données collectées lors des études cliniques.



QUESTION 20

Comment savoir si une réaction d'une vaccination est due au vaccin ?

Comme pour tout médicament, les vaccins – bien que sûrs et efficaces s'ils sont correctement utilisés – ne peuvent être totalement dénués d'effets indésirables. Ils font l'objet d'une surveillance renforcée au niveau européen par l'EMA, et au niveau de la France aussi bien par les entreprises que par les centres régionaux de pharmacovigilance, sous l'égide de l'ANSM.

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue. Il peut survenir dans les conditions normales d'utilisation ou résulter d'un mésusage du médicament ou du vaccin. On parle d'effet ou de réaction lorsqu'il existe un lien de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et l'évènement. En l'absence de lien causal ou si ce dernier n'a pas été recherché, on parlera d'évènement indésirable.

Les réactions post vaccinales sont catégorisées de la façon suivante :

- liée au vaccin,
- liée à un défaut de qualité du vaccin,
- liée à une erreur de vaccination,
- liée à l'anxiété face à la vaccination,
- événement fortuit (coïncidence).

Différencier les événements fortuits des événements dus à un vaccin ou ses composants est l'un des principaux défis de la surveillance des réactions post-vaccinales.

Une campagne de vaccination de masse¹⁸ constitue un défi particulier pour la surveillance de ces réactions. Cela implique l'administration de doses de vaccin à une large population sur une courte période, alors qu'au cours des études cliniques l'administration de doses de vaccin s'adressait à un nombre restreint de personnes et dans des conditions optimales de surveillance (service hospitalier, surveillance continue, attention particulière portée aux associations médicamenteuses et aux sujets à risques). De ce fait, des événements indésirables rares peuvent être plus remarqués lorsque le vaccin est administré à une plus large population.

Une partie du travail du réseau de pharmacovigilance (Entreprises pharmaceutiques et Centres Régionaux de Pharmacovigilance) et de l'ANSM consiste à :

- Anticiper/évaluer ces réactions associées aux vaccins et établir s'il y a un lien de causalité ou non avec le vaccin,
- Faciliter l'investigation de ces réactions et prendre les décisions ou mesures en conséquence,
- Comparer les évènements notifiés avec les évènements indésirables attendus chez les personnes vaccinées et non vaccinées.

¹⁸ <https://fr.vaccine-safety-training.org/campagnes-de-vaccination-de-masse.html>

- Observer le taux d'un événement indésirable dans la population vaccinée et le comparer à celui de cet événement dans la population non vaccinée peut permettre de détecter les véritables réactions aux vaccins.