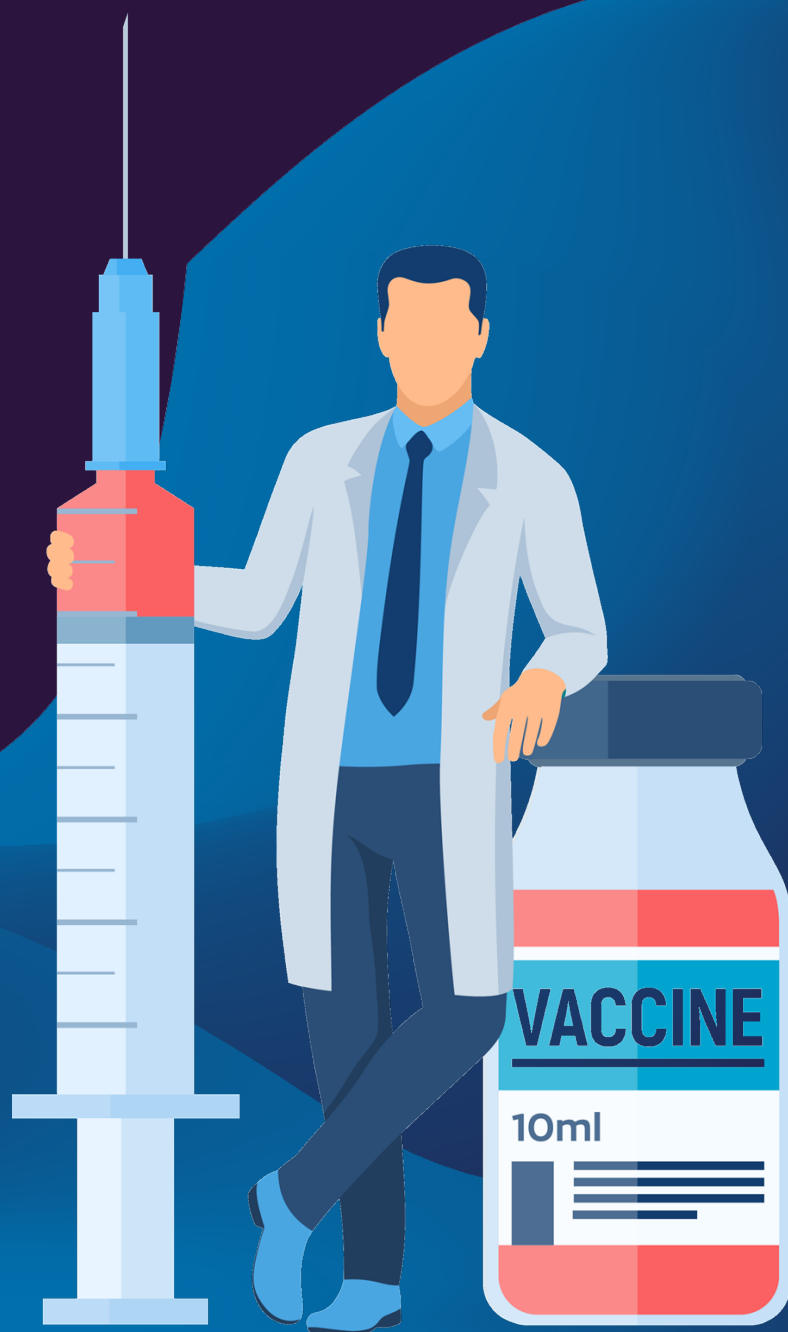


LES VACCINS COVID-19 ARRIVENT. SOMMES-NOUS PRÊTS ?

Etienne Grass –
Novembre 2020



Le 9 novembre, les entreprises BioNTech et Pfizer ont fait connaître les résultats préliminaires de leur essai clinique de phase 3 sur un projet de vaccin COVID. Ses résultats ont été attendus. S'il est inhabituel que ce type de résultats soient publiés avant même la finalisation de l'essai, la procédure de revue en continu (*rolling review*) utilisée impliquait cette transparence.¹

S'ils ont positivement surpris, c'est est principalement dû à l'ampleur de l'efficacité qu'ils laissent augurer. La Food and Drug Administration (FDA) avait indiqué qu'elle serait prête à autoriser un vaccin ayant plus de 50% d'efficacité. Les chiffres disponibles sont bien supérieurs, à hauteur de 90%.

Depuis plusieurs semaines déjà, le responsable du programme « *Operation Warp Speed* », Moncef Slaoui, qui pilote depuis mai les activités fédérales américaines en soutien de la production de vaccins, avait indiqué au *New York Times*, être « *confiant sur le fait qu'il y aura probablement 2 vaccins disponibles avant fin décembre* ».

Nous avons réalisé un travail pour vous permettre de comprendre ce qui est en jeu derrière ces résultats d'efficacité, qui sont encore intermédiaires, savoir les restituer dans l'ensemble des recherches en cours, identifier les enjeux pour la production et la distribution des vaccins et les priorités à établir pour construire une stratégie de vaccination durable et de confiance.

Ce travail s'appuie sur de la littérature scientifique, sur la presse internationale et sur notre connaissance des enjeux technologiques et de *supply chain*. Il est susceptible d'évoluer chaque jour, en fonction de l'avancée des essais et de la préparation opérationnelle.

L'autorisation de vaccins pourrait être accordée avant la fin de l'année. C'est particulièrement probable pour les deux produits développés dans le cadre des plateformes à ARN messenger. Nous avons essayé d'éclairer les questions que posent les procédures d'autorisation qui ont été initiées.

240 vaccins contre le COVID sont aujourd'hui développés sur la planète si l'on en croit le recensement régulier réalisé par l'Organisation Mondiale de la Santé. Parmi eux, 45 font l'objet d'essais cliniques² selon l'OMS, 35 seulement selon le *New York Times*³.

10 produits sont déjà testés en phase 3 selon l'OMS, 11 selon le *New York Times*, qui tient compte des progrès récent d'un produit indien⁴.

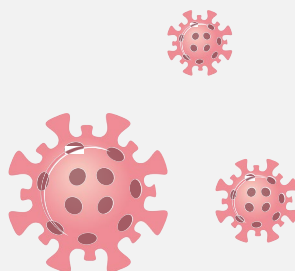
Au sein de ces essais de phase 3, 4 produits sont testés en Chine⁵ et un en Russie⁶. Nous ne disposons pas à leur sujet du même niveau d'information que sur les vaccins développés aux Etats-Unis et en Europe.

Les plateformes technologiques des projets en cours

5 produits ont en commun d'être intégrés dans les partenariats américains (*Operation Warp Speed - OWS-*), britannique et européens⁷. Ces produits ont recours à des solutions technologiques diverses, dont certaines atténuent le virus et d'autres le stérilisent complètement. Les autorités américaines ont défini quatre « plateformes technologiques » de référence pour construire leur partenariat et assurer une certaine robustesse et scalabilité dans la phase d'industrialisation. Ces plateformes sont :

1. L'utilisation des ARN messagers (*the mRNA platform*)

C'est la technologie employée par les produits développés par Pfizer/BioNTech et par Moderna/NIAID ; cette technologie est nouvelle et n'a jamais servi à la création d'un vaccin commercialisé ; elle a néanmoins permis aux deux laboratoires concernés de bénéficier d'un temps d'avance dans leur recherche ; en permettant de lancer les essais de phase 1 dès le mois de mars, les plateformes mRNA ont eu l'avantage d'accélérer les essais cliniques. Les deux essais concernés ont démarré en juillet. Pour les deux produits, les essais ont franchi fin octobre le seuil des 30 000 sujets enrôlés dans leurs essais de phase 3.



Le groupe Pfizer a récemment annoncé qu'il souhaitait enrôler 44000 personnes pour finaliser son essai⁸. Lors d'une conférence de presse le 26 octobre, le CEO du groupe, Albert Bourla, a indiqué qu'il envisageait de solliciter une autorisation d'urgence à la fin du mois de novembre, suggérant que de premières doses pourraient être disponibles avant la fin de l'année. Le 9 novembre, il a confirmé publiquement cette ambition en livrant des résultats intermédiaires qui concernent 96 événements COVID (la cible de la FDA est de 150) et montrent un niveau d'efficacité qui pourrait atteindre 90%.

2. L'utilisation de vecteurs vivant d'inactivation (*replication-defective live-vector platform*)

C'est le cas des produits développés par Johnson & Johnson/Janssen et par AstraZeneca/Oxford University ; ces deux produits ont initié leur phase 3 selon des protocoles multi-pays ; ils ont en commun d'avoir connu des interruptions dans certains pays consécutives à des signalements d'événements médicaux graves ; l'essai de Astrazeneca a d'ores et déjà repris au 01/11/2020, celui de Janssen devrait reprendre prochainement.

3. L'utilisation de protéines recombinantes à adjuvant (*recombinant-subunit-adjuvanted protein platform*)

C'est le cas de Novavax, qui a démarré ses essais de phase 3 au mois d'octobre et du vaccin développé par GSK et Sanofi (toujours en essai de phase 2).

4. L'utilisation de vecteur vivant d'atténuation de la réplication du virus (*attenuated replicating live-vector platform*)

Il n'est utilisé par aucun projet aujourd'hui dans le monde anglo-saxon.

Les deux produits utilisant une technologie à ARN messenger semblent donc aujourd'hui en pole position pour une autorisation aux Etats-Unis avant la fin de l'année. Les essais sont suivis en temps réels (*rolling review*) par les autorités sanitaires, en prévision d'une procédure d'autorisation en urgence (*Emergency Use Authorization*).

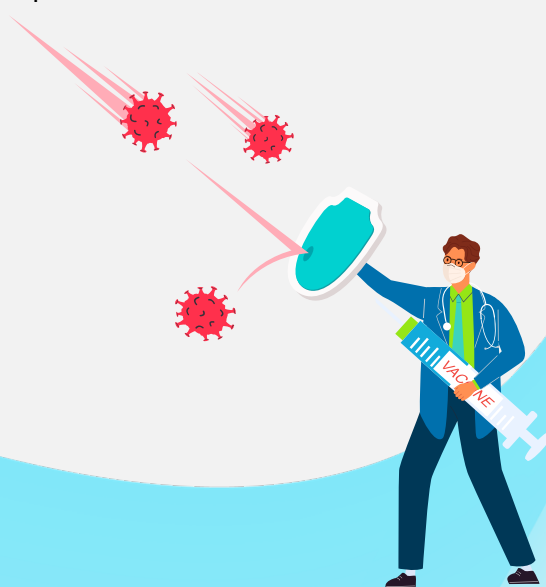
Cette technologie est nouvelle. Comme l'indique la responsable de Vaccine Taskforce du gouvernement britannique, Kate Bingham, dans une récente contribution au *The Lancet*, « les vaccins les plus avancés... sont fondés sur des structures nouvelles à propos desquelles nous avons peu d'expérience pour le développement de vaccin, même si leurs premières données relatives à l'immunogénicité et la sécurité sont encourageantes. »⁹

L'Opération Warp Speed (OWS)

L'Opération Warp Speed (OWS) outre-Atlantique ne déroge pas aux règles d'autorisation habituelles de la FDA. Il en est de même en Europe, où l'European Medicines Agency a fait le choix de ne communiquer aucune ligne directrice susceptible de guider sa décision et se contente d'indiquer qu'elle utilisera ses critères habituels de décision.

Les Etats-Unis ont poussé plus loin l'accompagnement des industriels. OWS assure une coordination renforcée et resserrée des initiatives publiques et privées en cours aux Etats-Unis. Elle a été initiée le 15 mai 2020. Son nom signifie « Vitesse éclair » littéralement - un clin d'œil assumé aux amateurs de Star Trek.

OWS optimise au maximum le partage d'informations pour simplifier les différentes phases des essais, anticiper les enjeux logistiques et surtout engager par anticipation la production. L'opération réunit sous un pilotage commun le *Department of Health and Human Services (HHS)*, le *Department of Defense (DOD)*¹⁰ et les six entreprises référencées. Le périmètre de l'opération couvre l'ensemble des enjeux de recherche, de développement, de production (*manufacturing*), de distribution des vaccins, des médicaments et des tests diagnostiques liés au COVID¹¹. Des moyens considérables (10,8 milliards de dollars) ont été mis à disposition¹².



Les agences fédérales ont mis en place une « *assistance technique* » (FDA) pour accompagner les laboratoires dans la conduite de leurs essais, assistance qui va bien au-delà des *rolling reviews*.

Dès la fin juin, la *Food and Drugs Administration* (FDA) a fait connaître des « *lignes directrices* » (*guidance*). Soumise à une forte pression des autorités politiques, elle a complété ses lignes directrices en octobre¹³ et n'a cessé de communiquer depuis. Les points saillants de ces lignes directrices sont les suivants :

- L'agence considère qu'une efficacité de 50% sera suffisante pour accorder une autorisation temporaire, avec un seuil minimal de l'intervalle de confiance de 30% ;
- Elle a également demandé de disposer d'un suivi médian de deux mois pour apprécier l'ensemble des effets du vaccin (une décision, qui a exclu, de fait, une annonce avant l'élection présidentielle américaine).

Les questions pendantes pour les autorisations

En vertu de la procédure d'EUA, le laboratoire peut demander l'autorisation du produit dès qu'il sera en mesure d'établir que le vaccin « *pourrait être efficace* » et que son rapport bénéfice/risque est favorable. L'autorisation sera alors délivrée sous réserve de poursuivre les essais dans le temps et d'en suivre les résultats dans le cadre d'un « *data and safety monitoring board* » (DSMB).

La portée de cette exigence est actuellement débattue compte tenu de ses conséquences éthiques. Les lignes directrices de la FDA prévoient explicitement que l'essai se poursuive sur la base de son protocole d'autorisation malgré la délivrance de l'autorisation¹⁴. Cela pose la question de la perte de chance pour les patients inclus dans le bras de contrôle. Dans un échange de courrier avec la FDA les responsables du groupe Pfizer ont notamment indiqué ne pas vouloir se conformer aux recommandations de la FDA¹⁵. Le *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee* (VRBPAC) a tenu une réunion publique dédiée à cette question le 22 octobre¹⁶ et de nombreuses auditions. Aucune solution claire ne se dégage.

Plus globalement, un arbitrage paraît nécessaire entre la nécessité de favoriser un accès rapide aux vaccins en délivrant sans attendre les autorisations et le risque de déstructurer fortement la recherche en autorisant de façon trop précoce un produit qui pourrait bénéficier d'un effet « *winner takes all* » dans la distribution.

Cet enjeu est d'autant plus important que la question des évaluations d'efficacité est elle aussi en débat. L'efficacité du vaccin dépend non seulement du nombre de patients inclus dans les essais, de l'efficacité des produits, mais aussi de l'existence d'un nombre suffisant de bornes utiles (*endpoints*) dans les bras de contrôle des essais. Le défi principal des essais de phase 3 en cours est par conséquent celui de l'évolution géographique du virus. Plus le COVID circule dans les territoires d'expérimentation, plus les résultats se consolideront vite. A l'inverse, si le COVID est évanescent, seuls les vaccins avec des effets très significatifs pourront révéler leur efficacité.

Pfizer a ainsi fait savoir qu'il avait finalisé sa première revue de sécurité indépendante sur son projet de vaccin¹⁷. Il a alors indiqué que 96 patients inclus dans son essai avaient été affectés par le COVID. Son protocole prévoit un seuil de 150 patients malades pour livrer des résultats permettant une autorisation.

Ces protocoles présentent néanmoins trois limitations :

1. Ils ne tiennent pas compte du niveau de sévérité de l'infection ;
2. Ils ne tiennent pas compte du niveau de vulnérabilité du patient et notamment de ses maladies chroniques ;
3. Ils ne stratifient pas les patients en fonction de l'âge, qui est pourtant un paramètre clé de la valeur protectrice de la réponse immunitaire¹⁸

A l'inverse, certains essais sont particulièrement attentifs à ces dimensions : la taskforce britannique indique par exemple être « *focalisée sur les vaccins qui ont la capacité d'obtenir des réponses immunitaires dans la population des plus de 65 ans, qui représente les trois quarts des décès liés à une infection au COVID* »¹⁹.



Un autre enjeu est de savoir quelle est la durée de l'efficacité du vaccin. Des stratégies vaccinales mettant en œuvre deux types de vaccins peuvent être envisagées :

- les vaccins « stérilisants » permettent d'interrompre la transmission du virus et ainsi d'accroître l'immunité de groupe de la population
- d'autres vaccins, protecteurs contre la maladie, n'empêchent pas pour autant la transmission de l'infection, ce qui renforce la nécessité de mettre l'accent sur la protection des populations spécifiques

En l'état, les protocoles ne donneront aucun résultat concernant telle ou telle sous-population et au-delà d'un suivi de deux mois. Ils ne permettront pas non plus d'évaluer d'éventuels surrisques. Ils doivent par conséquent être complétés soit par des études prolongées (par exemple sur six mois), soit par des données en vie réelle et des dispositifs de pharmacovigilance renforcés. Ces questions seront au cœur des décisions qui seront prises au moment des autorisations.

La question des capacités de production mondiale

Pour permettre aux industriels d'anticiper l'effort de production, les Etats-Unis et l'Union européenne ont négocié des contrats d'achats anticipés. Ils y ont engagé des budgets considérables : 2,3 milliards d'euros dans l'Union européenne et 10,8 milliards de dollars aux Etats-Unis. Aucune information publique n'est disponible aujourd'hui sur les clauses de priorité contenues dans ces contrats, ni sur les prix de vente.

L'Union européenne indique avoir passé des précommandes de 1,4 milliards de doses de vaccins²⁰. Les Etats-Unis ont précommandé 700 millions de doses de vaccins²¹. La Grande-Bretagne a négocié 250 millions de doses²². Le Japon a précommandé 490 millions de doses, dont 250 millions à Novavax.

Le Canada et la Suisse ont passé des accords de précommande avec Moderna. Le Canada a également précommandé 76 millions de doses à Novavax. La Suisse a précommandé 5,3 millions de doses à AstraZeneca. La *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* a précommandé 300 millions de doses à AstraZeneca pour le compte de pays pauvres.

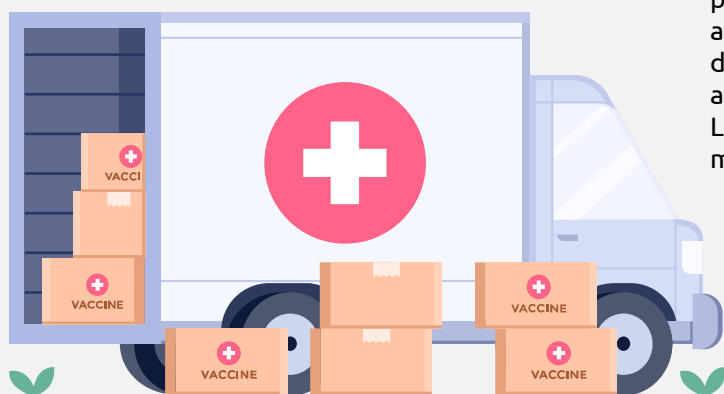
Les responsables de *Warp Speed* se sont donnés pour mission de couvrir l'ensemble de la population américaine, soit 300 millions de doses et jusqu'à 600 millions de doses pour les produits imposant deux injections. Moncef Slaoui, qui dirige OWS, a indiqué que les laboratoires avec lesquels ils travaillent assureront 15 millions de doses en novembre, 30 en décembre, puis 80 à 90 millions de doses par mois. Les vaccins reposant sur des plateformes mRNA ont en effet déjà démarré leur production à l'échelle, sur la base de contrats de préfinancement.

La totalité de la population américaine pourrait ainsi être vaccinée d'ici avril prochain avant l'injection d'une seconde dose, telle que le prévoit la plupart des protocoles testés (à l'exception de celui de Johnson et Johnson). C'était l'objectif initial donné à OWS lors de sa création.

L'allocation : un enjeu mondial

Vacciner toute la population américaine n'est clairement pas la meilleure stratégie vaccinale à l'échelle mondiale. L'initiative COVAX co-dirigée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Alliance Gavi et la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), rassemble 180 pays, qui s'entendent pour regrouper leurs ressources pour maximiser les chances d'un accès aussi large que possible aux vaccins. L'OMS a estimé qu'il faudrait mettre à disposition 15 milliards de doses pour couvrir les besoins de la population mondiale.

COVAX prévoit des règles pour éviter l'accaparement des vaccins, notamment l'obligation de distribuer les doses dès lors qu'au moins 20% de la population est vaccinée. Mais ni les Etats-Unis, ni la Russie n'y ont pris part. L'Union européenne n'y participe que comme financeur, sans se soumettre aux règles de partage. La France, bien qu'initiatrice de COVAX, se situe dans ce cadre et n'a toujours pas annoncé sa contribution financière au programme. La Chine comme bien d'autres pays a rejoint COVAX mais n'a pas à ce jour contribué financièrement.



Le projet COVAX est donc loin de régler aujourd'hui les enjeux de coopération internationale. Comme l'indique la *Vaccine Workforce* britannique : « *Nous avons un besoin urgent d'une coopération internationale pour mettre en commun les risques et les coûts, éliminer les obstacles à l'accès et augmenter la capacité de fabrication afin de produire des doses suffisantes pour protéger toutes les personnes exposées au risque d'infection par le SRAS-CoV-2 dans le Monde* »²³.

Plus globalement, il est impossible de déterminer aujourd'hui quelle priorité sera donnée par les laboratoires dans un contexte de ressources limitées. On se contentera de noter qu'au sein de la liste des contrats signés par la Commission européenne ne se trouve aujourd'hui ni Pfizer, ni Moderna, pourtant en pole position dans la course engagée outre-Atlantique. On notera également que les prix par dose annoncés par les laboratoires varient selon un rapport de 1 à 8, ce qui pose la question de la bonne allocation des deniers publics.

La chaîne logistique

Aux Etats-Unis, le dispositif logistique mis en place par OWS reste en cours de clarification. Il sera très contraint par les enjeux de chaîne du froid des vaccins à ARN messenger, lesquels impliquent une conservation à moins 83 degrés.

L'objectif assumé par les responsables d'OWS est d'assurer que, dès le premier jour de l'autorisation du vaccin, la distribution pourra se faire, depuis l'acheminement en navire, jusqu'à la distribution locale.

A l'échelle fédérale, de larges contrats ont été passé avec des entreprises privées pour :

1. Adresser la chaîne logistique fédérale.
2. Réaliser et opérer un système d'information permettant de suivre cette chaîne jusqu'à l'administration du produit.
3. Accompagner l'administration des vaccins dans certaines chaînes de distribution et notamment les groupes de pharmacies.

Les responsables de OWS ont demandé aux Etats de leur faire remonter des plans de distribution des vaccins avant le 16 octobre. Ces plans devront être susceptibles d'être activés avant le 1er novembre²⁴. La ligne de partage entre responsabilités fédérales et responsabilités des Etats n'est toutefois pas clarifiée aujourd'hui et suscite des prises de position interrogatives de nombreux Etats.

Au Royaume-Uni, le gouvernement a largement communiqué sur sa mobilisation lors de la dernière semaine d'octobre. Il a annoncé la mobilisation de l'armée et du *National Health Services* pour structurer un modèle d'organisation en étoile (*Hub and spoke*) : sept centres « *Nightingale* » seront ouverts, qui seront des plateformes de répartition et des lieux de vaccination de masse. Des sites mobiles et des équipes itinérantes seront déployées. Les militaires et vétérinaires pourraient être autorisés à vacciner.

Comme l'indique la *Vaccine Taskforce*, « *personne n'a jamais effectué de vaccination massive d'adultes dans le monde auparavant et le schéma à deux doses. Les restrictions de la chaîne du froid pour certains vaccins, ajoutent à la complexité de cette opération de déploiement. Le National Health Service England a des plans de déploiement flexibles pour commencer la vaccination des cohortes prioritaires dès que les vaccins seront approuvés par les autorités réglementaires. Ils ne doivent actuellement pas être coadministrés avec la vaccination contre la grippe. Des plans de déploiement ont été élaborés pour une gamme de contextes allant des sites de vaccination de masse aux grands et petits sites mobiles, aux cabinets de médecins généralistes et aux pharmacies, et même aux équipes itinérantes pour visiter les personnes dans les maisons de soins et les personnes confinées à la maison* ». ²⁵

En France, une taskforce interministérielle sur les vaccins est réunie, positionnée auprès du Ministère des finances.

La Haute Autorité de santé a fait connaître dans ses avis de juillet la nécessité potentielle de prévoir une évolution des textes concernant la prescription et la réalisation de l'acte vaccinal « *dans un objectif de sécurité, de pertinence et qualité des soins et du suivi* ». Son avis rappelle également que « *la traçabilité doit être au rendez-vous* ».

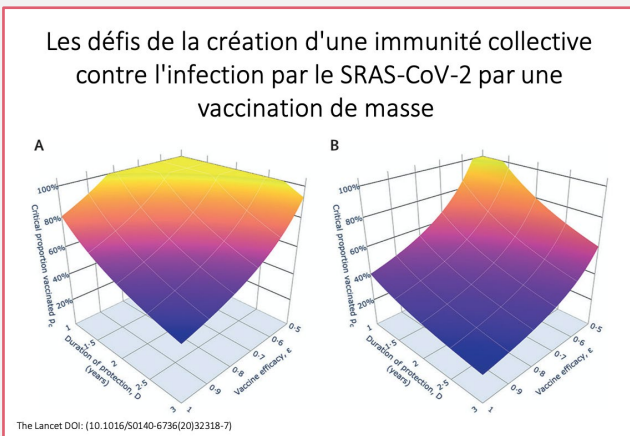


L'occasion de diffuser/généraliser la mise en place d'un carnet électronique de vaccination doit être envisagé. Une attention particulière devra être portée sur le suivi de la chaîne du froid et de la conservation des vaccins dans des réfrigérateurs adaptés chez les soignants de première ligne. »²⁶

Les priorités des stratégies vaccinales

Une stratégie vaccinale équitable et efficace implique de faire atteindre un niveau d'immunité collective (*heird immunities*) suffisant pour protéger les plus vulnérables et faire reculer le virus. Elle dépend bien sûr de l'efficacité propre du vaccin, mais aussi de la vitesse de distribution, des publics priorités pour les campagnes de vaccination, et du niveau d'engagement des populations concernées.

Dans un contexte de ressource rare, le succès des stratégies vaccinales sera principalement un enjeu de vitesse et de priorisation. Elles seront nécessairement adaptatives, compte tenu des incertitudes au démarrage sur la durée d'efficacité du vaccin et sur ses effets par âge. Les modèles développés²⁷ montre une très grande sensibilité à ces paramètres et la nécessité de constituer immédiatement une cohorte à large échelle des personnes vaccinées.



L'objectif doit être d'intensifier l'effort dans une période de temps déterminée pour atteindre autant que possible 70 à 80% d'immunité collective.

Ces questions impliquent un travail spécifique, qui croise une logique de vulnérabilité et une logique d'efficacité dans la prévention des transmissions.

Ce travail a été conduit respectivement par les académies des sciences, de l'ingénierie et de la médecine américaines²⁸ (en septembre) et par la *Royal Society*²⁹ au Royaume-Uni (en octobre) en lien avec le *Joint Committee of Vaccination and Immunisations*, qui a établi des premières lignes directrices³⁰.

En France, un avis du comité « vaccin », en date du 9 Juillet dernier, a également abordé le sujet.

Toutes ces institutions ont proposé un cadre stratégique visant à assurer une allocation équitable et efficace des vaccins tout au long de leur déploiement et qui identifie deux publics prioritaires :

- Les professionnels de santé (en priorité 1) et plus globalement les professionnels en contact avec la population ;
- Les personnes vulnérables soit en raison de leur âge, soit en raison d'une ou plusieurs maladies chroniques.

Kate Bingham, responsable de la taskforce vaccin du gouvernement a indiqué que seul 30 millions de personnes, soit la moitié de la population britannique, aura accès au vaccin, ce qui conduira à cibler en priorité les personnes de plus de 65 ans, les professionnels de santé et les personnes vulnérables.

Les académies américaines ont proposé de distinguer quatre phases de montée en charge, élargissant progressivement la population cible selon la disponibilité en vaccin. Cette stratégie aboutit à l'établissement d'une obligation vaccinale pour les professionnels de santé.

Aux Etats-Unis, Moncef Slaoui (Warp Speed) indique: « nous travaillons avec des bioéthiciens et des experts du NIH, du CDC, du BARDA et des Centers for Medicare et Medicaid Services pour résoudre ces problèmes critiques. Nous recevrons des recommandations du Comité consultatif des CDC sur les pratiques d'immunisation et nous travaillons pour garantir que les personnes les plus vulnérables et à risque recevront des doses de vaccin une fois qu'elles seront prêtes. La hiérarchisation dépendra également de la performance relative de chaque vaccin et de sa pertinence pour des populations particulières.

Étant donné que certaines technologies ont des données antérieures limitées sur la sécurité chez l'homme, la sécurité à long terme de ces vaccins sera soigneusement évaluée à l'aide de stratégies de surveillance de la pharmacovigilance. »³¹

La confiance : unique allié d'une stratégie réussie

Ici vient la question la plus décisive, celle de la confiance. Elle est le pivot de toute stratégie vaccinale.

Il est essentiel de prendre conscience du fait que cette confiance prend des chemins extrêmement différents selon les sociétés du fait de l'histoire et des cultures. Lorsqu'il passe de l'individuel au collectif, le lien entre confiance et santé devient fragile. La suspicion contemporaine à l'égard des vaccins en est l'illustration dramatique. Elle est particulièrement forte dans notre pays, où un français sur trois ne fait plus confiance aux vaccins. Ils n'étaient qu'un sur dix il y a trente ans. Troublant, cette suspicion est plus forte auprès de ceux qui ont le plus haut niveau d'éducation. Plus troublant encore, cette suspicion a gagné désormais un nombre significatif de professionnels de santé.

Une campagne de communication sur les vaccins est nécessaire mais elle ne résoudra pas tout. Plusieurs études montrent également des liens entre le niveau d'exposition des citoyens à un sujet tel que les vaccins et leur niveau de défiance. La relation entre information et confiance est donc plus complexe qu'on ne le croit souvent. Plus exactement, cette relation a la forme d'une vallée : pour les personnes qui ne sont pas expertes, tout supplément d'information est d'abord générateur de stress et donc de perte de confiance. Ce n'est qu'après avoir franchi un niveau d'expertise qu'une information positive charrie à nouveau de la confiance. Prendre conscience de la vallée de la défiance nous fait voir la démocratie sanitaire sous un autre jour.

La « vallée de la défiance » fait également prendre conscience du réflexe d'auto-censure qui frappe les scientifiques chaque fois qu'il s'agit de faire connaître au public leurs travaux. Cela rend l'information inégalement distribuée. Un petit nombre s'expose à une large publicité, au mépris parfois des exigences de la médecine fondée sur les preuves. Mais les plus experts se cachent souvent. Et leur comportement est rationnel.

Qui souhaite organiser une délibération honnête sur un problème de santé émergent et complexe, sait qu'il va d'abord créer une période de trouble autour de son sujet.

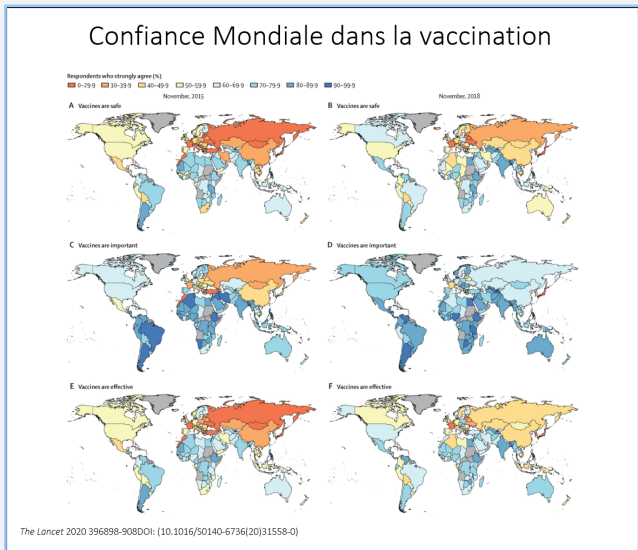
Informé a pour premier effet de faire naître le doute. Le chemin passé à travers la vallée sera long. C'est un double enjeu pour les responsables politiques dans la distribution des vaccins : assurer une transparence de bout en bout et savoir monitorer la confiance sur la longue durée...

Nous devons prendre conscience de la vallée, particulièrement dans les pays, tels que la France, dans lequel la défiance s'est installée durablement. Les racines de la « société de défiance » française³² sont bien documentées, ainsi que l'effet d'hystérèse qui mine durablement les politiques publiques. Ces racines se situent dans l'organisation très hiérarchique de la société française, héritée de l'histoire et de notre modèle éducatif. La défiance est une rémanence du passé dont nous avons du mal à nous défaire - ce que les économistes appellent « l'hystérèse ». Elle est aussi la conséquence de la fragmentation de notre société.

Il existe néanmoins des solutions. Une récente étude publiée par le journal *The Lancet* a montré que la confiance dans les vaccins est très inégalement distribuée sur la planète. Selon les pays, elle est plus ou moins dépendante du niveau d'éducation, de l'âge, de la religion et des réseaux sociaux. Mais ce qui est le plus rassurant dans cette étude est que certains pays, comme la France, ont réussi à faire considérablement progresser entre 2015 et 2019 le niveau de confiance exprimé par la population dans les vaccins³³.



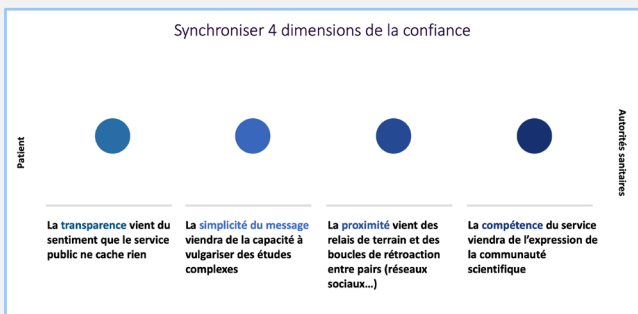
Confiance Mondiale dans la vaccination



Cette amélioration est liée à la réaffirmation des obligations vaccinales et à un discours continu sur la nécessité de la vaccination.

Les sciences humaines et sociales ont pleinement investigué cette question depuis 20 ans et particulièrement les équipes de Nicholas Bloom à Harvard. Elles ont montré que des politiques focalisées et durables peuvent réussir à redonner confiance. 4 ingrédients devront être réunis :

- la transparence dans la diffusion de l'information ;
- la simplicité du message
- la présence de relais de proximité et notamment la validation par les pairs des messages de santé publique ;
- la capacité à inscrire cette information dans un récit collectif et à assurer sa crédibilité.



Ce chemin est exigeant, mais il est aussi très puissant. Il devient plus que jamais nécessaire pour réussir des stratégies de vaccination.

La confiance dans les vaccins sera comme une symphonie. Sir Colin Davis disait à cet égard que le vrai rôle de chef d'orchestre est de tenir la musique comme on tient un oiseau dans la main : si l'on sert trop, on l'étouffe. Si on ouvre trop, il s'échappe. Entre ces deux extrêmes, après une année de confinement, il y a la place pour un espoir collectif.



Etienne GRASS,
Global head of Public Sector,
Capgemini Invent

Je contribue à l'initiative **Invent for Society qui a pour objectif de valoriser l'impact social dans le cadre de nos actions quotidiennes avec nos clients.** En tant que leader technologique et digital de renommée mondiale, nous avons la responsabilité, l'ambition et les moyens de contribuer à la résolution des grandes questions sociétales qui façonnent notre monde futur – et chez Capgemini Invent, nous contribuons à la réalisation de cette ambition. Nous tirons parti des technologies numériques et les membres de notre équipe sont engagés dans des projets qui façonnent l'avenir dans des domaines tels que la réduction des déchets, la transition énergétique, l'éducation, l'inclusion numérique, la santé prédictive, l'emploi, la prévention de la pauvreté et le logement. Et la liste ne cesse de s'allonger.

REFERENCE

¹. Sur la notion d'efficacité des vaccins, lire le papier de Marc Lipsitch : Understanding COVID-19 vaccine efficacy, By Marc Lipsitch, Natalie E. Dean, Published Online 21 Oct 2020

DOI: 10.1126/science.abe5938

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/21/science.abe5938>

². L'OMS tient régulièrement à jour une liste des vaccins en cours d'essai : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Le dernier suivi à date remonte au 29 octobre 2020

³. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

⁴. La différence tient à la récente inclusion (29/10/2020) du produit de India's [Bharat Biotech](#)

⁵. *Sinovac, Sinopharm/ Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm, CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology*

⁶. Le vaccin dit « Sputnik 5 » développé par le *Gamaleya Research Institute*

⁷. L'opération Warp Speed a référencé également un sixième produit, préparé par GSK et Sanofi, mais qui n'est aujourd'hui qu'en essai de phase 2

⁸. <https://www.wsj.com/articles/pandemic-dents-third-quarter-sales-for-pfizer-11603799937>

⁹. Vaccine Taskforce, Department for Business Energy and Industrial Strategy, UK Government, Kate Bingham, « The UK Government's Vaccine Taskforce: strategy for protecting the UK and the world », *The Lancet*, 27/10/2020

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32175-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32175-9); [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32175-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32175-9/fulltext)

¹⁰. La création de *Warp Speed* doit permettre de drainer vers des objectifs communs l'expertise des NIH, de l'ASPR, des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), du Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) et du DOD, notamment le Joint Program Executive Office for Chemical, Biological, Radiological, le Nuclear Defense, et le Defense Advanced Research Projects Agency

¹¹. Récemment Mohammed Slaoui a accepté de livrer un bilan à mi-parcours de l'opération dans le cadre d'un interview au *New England Journal of Medicine*: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2027405>

¹². Pour permettre des comparaisons appropriées entre les vaccins candidats et optimiser l'utilisation du vaccin après approbation par la FDA, les jalons (*endpoints*) de l'essai de phase 3 et les lectures des tests ont été harmonisés grâce à un effort de collaboration impliquant le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, le *Coronavirus. Prevention Network*, OWS et les entreprises sponsors

¹³. FDA final guidance on "Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19" (October 2020)

¹⁴. « La FDA s'attend à ce que, suite à la soumission d'une demande d'EUA et à l'émission d'une EUA, un promoteur continue de collecter des données contrôlées par placebo dans tous les essais en cours aussi longtemps que possible et travaille également à la soumission d'une demande de licence de produits biologiques (BLA) dès que possible. » (Section III, page 4) « La FDA ne considère pas la disponibilité d'un vaccin COVID-19 dans le cadre de l'EUA, en soi, comme une raison pour arrêter le suivi en aveugle dans un essai clinique en cours. » (Section VI, page 11 des guidances)

¹⁵. « Nous sommes d'avis que tout en assurant le caractère aveugle de l'étude le plus longtemps possible, Pfizer et BioNTech auraient néanmoins la responsabilité éthique d'informer tous les participants à l'étude de la disponibilité d'un vaccin d'urgence autorisé, s'il est autorisé, et des conditions d'éligibilité pour un tel vaccin. Si le vaccin de Pfizer obtient l'autorisation d'utilisation d'urgence, nous proposerons de modifier notre étude en cours pour permettre le croisement des sujets placebos éligibles au bras vaccin actif s'ils le souhaitent à tout moment. Les considérations statistiques et les détails concernant le langage de protocole approprié, le consentement éclairé et la logistique de ce processus devraient être soigneusement développés en collaboration avec l'autorité de réglementation. Nous encourageons le CBER à s'ouvrir à d'autres méthodes scientifiquement et statistiquement solides pour évaluer l'efficacité à long terme et le suivi de l'innocuité des receveurs de notre vaccin candidat (par exemple, comparaison des cohortes et registres de sécurité permanents). »

<https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2020-N-1898-0018>

¹⁶. L'ensemble de cette réunion est accessible en ligne :

https://www.youtube.com/watch?v=1XTiL9rUpkq&feature=youtu.be&ab_channel=U.S.FoodandDrugAdministration

¹⁷. Le protocole adopté par Pfizer prévoit que la moitié des participants à l'essai reçoivent 2 doses du vaccin à trois semaines d'intervalle, l'autre moitié recevant un placebo. Une semaine après la deuxième administration du vaccin, un suivi des symptômes est réalisé. La FDA demande a minima deux mois de données de suivies observationnelles pour chaque participant.

REFERENCE

18. Comme le note l'avis du CARE – Comité scientifique COVID-19 – Comité Vaccin COVID-19 en France : « *se posera dans tous les cas la question de l'immunisation des sujets âgés de plus de 75 ans chez lesquels il est vraisemblable qu'une faible réponse vaccinale sera obtenue et qu'il faudra couvrir par des mesures de protection barrières.* » CARE – Comité scientifique COVID-19 – Comité Vaccin COVID-19, « Vaccins, contre le SARS-Cov19, une stratégie de vaccination, 9 juillet 2020 »

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_vaccins_9_juillet_2020_-_care_-_conseil_scientifique_-_comite_vaccin.pdf

19. Vaccine Taskforce, Department for Business Energy and Industrial Strategy, UK Government, op cit

20. [Sanofi-GSK](#) : 300 millions de doses, le 31 juillet 2020 ; [Johnson & Johnson](#) : 200 millions de doses, et une option pour 200 millions de plus, le 13 août 2020 ; [AstraZeneca](#) : 300 millions de doses, et une option pour 100 millions, le 14 août 2020 ; [CureVac](#) : 225 millions de doses, le 18 août 2020 ; [Moderna](#) : 80 millions de doses, et une option pour 80 millions, le 24 août 2020 ; ; [BioNTech-Pfizer](#) : 200 millions de doses avec une option de 100 millions, le 9 septembre 2020.

21. [AstraZeneca](#) : 300 millions de doses, le 21 mai 2020 ; [Pfizer](#) et [BioNTech](#) : 100 millions de doses, et une option pour 500 millions, le 22 juillet 2020 ; [Moderna](#) : 100 millions de doses, et une option pour 400 millions, le 11 août 2020 ; [Novavax](#) : 100 millions de doses ; [Johnson & Johnson](#) : 100 millions de doses.

22. Ces commandes ont été passées auprès de 4 fournisseurs : [AstraZeneca](#), [Valneva](#), [BioNTech/Pfizer](#) et [Sanofi](#) (ce dernier pour 60 millions de doses). Le gouvernement britannique a aussi passé ensuite une pré-commande à [Novavax](#).

23. Vaccine Taskforce, Department for Business Energy and Industrial Strategy, UK Government, op cit

24. Information relayée par le Wall Street Journal :

<https://www.wsj.com/articles/state-health-authorities-worry-about-slow-planning-for-covid-19-vaccine-distribution-11600377802>

25. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32175-9/fulltext#section-3d6acba1-acea-4be2-8dc9-b7e14e5b6583](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32175-9/fulltext#section-3d6acba1-acea-4be2-8dc9-b7e14e5b6583)

26. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_vaccins_9_juillet_2020_-_care_-_conseil_scientifique_-_comite_vaccin.pdf

27. Un bon exemple de cette modélisation : Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination Roy M Anderson, Carolin Vegvari, James Truscott, Benjamin S Collyer

The Lancet. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32318-7

28. Department of Health and Social Care JCVI: updated interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination.

<https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-25-september-2020/jcvi-updated-interim-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination>

29. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32175-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32175-9/fulltext)

30. Joint Committee on Vaccination and Immunization: interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination -Independent report -Published 18 June 2020 <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi/interim-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination>

31. Contribution au NEJM : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2027405>

32. Pierre Cahuc, Yann Algan, La société de défiance, Ulm CEPREMAP, 2011

33. Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study, Alexandre de Figueiredo et al. The Lancet, Volume 396 Issue 10255 Pages 898-908 (September 2020)

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31558-0

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31558-0/fulltext?dqcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31558-0/fulltext?dqcid=raven_jbs_etoc_email)

A PROPOS DE CAPGEMINI INVENT

Capgemini Invent est la marque d'innovation digitale, de conseil et de transformation du groupe Capgemini qui aide les décideurs à concevoir et construire le futur de leurs organisations. Forte de plus de 7 000 collaborateurs, basés dans plus de 30 bureaux et 25 studios de création à travers le monde, Capgemini Invent conjugue une expertise en stratégie, technologies, data science et creative design, avec des connaissances sectorielles approfondies pour bâtir les solutions digitales et business models de demain.

Capgemini Invent fait partie du groupe Capgemini, un leader mondial du conseil, de la transformation numérique, des services technologiques et d'ingénierie. A la pointe de l'innovation, le Groupe aide ses clients à saisir l'ensemble des opportunités que présentent le cloud, le digital et les plateformes. Fort de plus de 50 ans d'expérience et d'une grande expertise des différents secteurs d'activité, il accompagne les entreprises et organisations dans la réalisation de leurs ambitions, de la définition de leur stratégie à la mise en œuvre de leurs opérations. Responsable et multiculturel, avec 265 000 personnes dans près de 50 pays, le Groupe a pour raison d'être de libérer les énergies humaines par la technologie pour un avenir inclusif et durable. Avec Altran, le Groupe a réalisé un chiffre d'affaires combiné de 17 milliards d'euros en 2019.

Visit us at www.capgemini.com/invent



People matter, results count.

This presentation contains information that may be privileged or confidential and is the property of the Capgemini Group.

Copyright © 2020 Capgemini. All rights reserved.