

Quelle stratégie vaccinale face à l'épidémie de Covid-19 ?



Après quelques mois d'intenses efforts scientifiques, la vaccination contre la Covid-19 vient s'ajouter à la panoplie des instruments de lutte contre l'épidémie : les autorités sanitaires européennes examinent les dossiers de plusieurs candidats vaccins. La France se prépare donc à mettre en place une campagne qui permettra à sa population d'être protégée contre le virus et d'éviter sa dissémination.

L'Office s'est penché sur la stratégie vaccinale face à l'épidémie de Covid-19. En effet, plusieurs choix sont ouverts et de nombreuses questions doivent trouver une réponse : quelle protection offriront les vaccins et pour quelle durée ? Dans quel délai pourra-t-on disposer de quantités suffisantes ? Selon quels principes faudra-t-il établir des priorités dans l'accès à la vaccination ? avec quelles garanties ? Comment organiser le système de soins ?

Les quatre rapporteurs ont tenu de nombreuses auditions entre le 3 et le 14 décembre, dont six ont été diffusées sur les sites de l'Assemblée nationale et du Sénat. Ils se sont également appuyés sur l'échange qui a eu lieu le 19 novembre entre l'Office et l'Académie nationale de médecine sur l'état des connaissances concernant les vaccins. Les premières conclusions de l'Office, qui s'organisent autour de quatre axes, ont été publiés sous forme d'un rapport ⁽¹⁾.

M. Jean-François ELIAOU, député
M. Gérard LESEUL, député

Mme Sonia de LA PROVÔTÉ, sénatrice
Mme Florence LASSARADE, sénatrice

Axe 1 - Connaissances et incertitudes scientifiques

La stratégie vaccinale peut s'appuyer sur plusieurs éléments liés à la **connaissance du virus Sars-CoV2 et de la maladie** :

- L'incidence de la maladie est très inégale : le taux de létalité varie surtout en fonction de l'âge : il est inférieur à 0,01 % jusqu'à 25 ans et il augmente ensuite avec l'âge jusqu'à 8 % en moyenne pour les plus de 80 ans ;
- La connaissance du rôle de chaque composante du système immunitaire dans la protection contre une réinfection, est très parcellaire (« corrélats de protection ») ;
- L'infection naturelle pourrait conférer une protection de moyen terme (6 à 9 mois) ;
- Il est aujourd'hui impossible d'évaluer avec certitude l'état de protection d'une personne contre une réinfection par le Sars-CoV-2, encore moins à grande échelle. L'établissement d'un certificat d'immunité sur la base de la mesure du titre d'anticorps circulants n'est pas pertinent.

Recommandations

- Il est pertinent, au plan sanitaire, de proposer la vaccination aux personnes ayant déjà contracté la Covid-19. Cependant, dans un contexte de limitation des doses de vaccin, les personnes disposant d'un résultat de RT-PCR positif pourraient être écartées des deux premières phases de vaccination définies par la Haute autorité de santé, même si cela pourrait causer des difficultés logistiques.
- Le virus et son épidémiologie doivent être surveillés pour pouvoir rapidement identifier toute mutation signifiante. Les efforts de séquençage du génome doivent continuer, tout particulièrement si des cas d'échappement vaccinal surviennent.

En ce qui concerne la **connaissance des vaccins**, plusieurs éléments peuvent être établis :

- Moins d'un après le début de la pandémie, les vaccins commencent à être déployés. C'est un succès scientifique à saluer ;

(1) Rapport n° 3695 Assemblée nationale – n° 234 Sénat, 15 décembre 2020.

- Des technologies vaccinales innovantes (ARN et adénovirus) et adaptées à la production rapide de vaccins dans un contexte de crise pandémique ont permis la production extrêmement rapide de vaccins qui pourraient être modifiés si le virus changeait ;
- Si la capacité des vaccins à empêcher les formes graves de survenir a été démontrée, leur capacité à empêcher la transmission est incertaine, mais probable. L'intérêt individuel est certain, l'intérêt collectif l'est moins ;
- Le vaccin Pfizer/BioNTech a montré une efficacité aussi bonne chez les personnes âgées qu'en population générale, alors que cette population répond souvent moins bien aux vaccins et qu'elle est celle qui subit le plus les conséquences de la pandémie en termes de morbidité et de mortalité ;

- La durée de la protection conférée par les vaccins est inconnue.

Recommandations

- Le risque d'effets secondaires bénins, plus fréquents qu'habituellement, doit absolument être expliqué aux personnes recevant le vaccin, au risque qu'une partie d'entre eux ne reçoive pas la seconde injection.
- La balance bénéfices-risques est largement en faveur de la vaccination par un vaccin tel que celui proposé par l'alliance Pfizer/BioNTech pour la population âgée. Les scientifiques pointent l'absence de recul sur d'éventuels effets indésirables à long terme en population générale de type manifestations auto-immunes, que la population âgée est peu susceptible de développer.

Axe 2 - Stratégie de vaccination et logistique

Sur la **gouvernance de la stratégie vaccinale**, deux constats peuvent être faits.

Le plan général de vaccination contre le Sars-CoV-2 est de la responsabilité de l'exécutif, qui s'appuie pour cela sur des institutions spécialisées intervenant classiquement sur ce type de question : l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), en lien avec l'Agence européenne du médicament, pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des produits, la Haute Autorité de Santé (HAS) et plus particulièrement la Commission techniques des vaccinations constituée en son sein, pour définir des critères de priorité dans l'accès aux vaccins, Santé Publique France pour la gestion du stock stratégique de vaccins, ou encore les services ministériels compétents pour la mise en œuvre effective des opérations de vaccination.

Mais le Gouvernement a aussi souhaité créer un ensemble d'organismes consultatifs *ad hoc* composés d'experts, pour l'accompagner dans la conduite de la politique de vaccination : Comité vaccins chargé d'évaluer l'intérêt des possibles vaccins, Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale ou encore *task force* Vaccins sur les aspects logistiques.

Recommandations

- Clarifier les rôles et fonctions de chacun des intervenants, disposer d'une vision précise du périmètre dévolu à chaque organisme, y compris dans la communication sur la stratégie de vaccination, afin d'éviter toute impression de cacophonie.
- Préserver le rôle du Parlement dans son rôle d'évaluation des politiques publiques et de contrôle de l'action du Gouvernement, qui prend les décisions et a la responsabilité finale de l'ensemble du dispositif de vaccination.

Sur la **stratégie de vaccination** elle-même, plusieurs éléments s'imposent dans la réflexion.

Étant données la quantité limitée de doses disponibles de vaccin et leur livraison progressive, ainsi que l'absence de recul sur la capacité des premiers vaccins à limiter la

transmission du virus, la stratégie de vaccination massive destinée à atteindre rapidement une immunité collective n'est pas envisageable. Dès lors, la recommandation de la HAS de procéder à une vaccination progressive, par phases, en priorisant les publics âgés ou fragilisés par des facteurs de morbidité, afin de protéger d'abord celles et ceux les plus susceptibles de développer une forme grave de Covid-19, est la plus raisonnable. Les phases seraient ouvertes successivement, au fur et à mesure de la disponibilité des vaccins, en commençant en phase 1 par les résidents des EHPAD.

Pour les mêmes raisons, il existe un consensus sur le fait de ne pas imposer à ce stade une obligation de vaccination : se faire vacciner resterait un choix personnel.

Si le choix de privilégier une vaccination d'abord des personnes les plus âgées et donc les plus à risque se comprend, une vaccination anticipée des personnels des EHPAD qui le souhaitent, et plus largement de l'ensemble des professionnels de santé, sans prendre en compte des facteurs d'âge ou de risque, pourrait constituer un levier d'adhésion à la vaccination.

Par ailleurs, si le principe d'une vaccination volontaire ne doit pas être remis en cause, une pression risque d'exister dans le monde du travail pour vacciner rapidement les personnes travaillant dans des secteurs exposés, et pourrait poser des difficultés juridiques et pratiques.

Recommandations

- Réaffirmer le caractère volontaire et gratuit de la vaccination.
- Réfléchir à un élargissement de la vaccination en phase 1 au personnel des EHPAD qui le souhaite, et pas seulement à ceux qui présentent des facteurs de risque.
- Ouvrir le plus rapidement possible l'accès à la vaccination aux personnes ciblées au-delà de la phase 1, présentant des facteurs de risque et des facteurs d'exposition élevés.

- Affirmer l'importance d'une vaccination des professionnels de santé libéraux, dont les médecins généralistes directement au contact des Français.

Sur la **logistique de vaccination**, les constats sont les suivants.

La bonne performance de la chaîne logistique est une condition majeure de réussite de la stratégie vaccinale.

Le défi est ardu à relever dès la 1^{ère} phase de vaccination, compte tenu des contraintes de transport et de manipulation du seul vaccin qui sera alors disponible, celui de Pfizer-BioNTech, nécessitant une maîtrise et un contrôle strict de la chaîne du froid. Le choix de s'appuyer sur les circuits habituels de distribution dès la 1^{ère} phase (pharmacies à usage intérieur, officines de référence des EHPAD), qui seront directement reliés à des plateformes logistiques spéciales, vise précisément à limiter les risques en s'appuyant sur les habitudes de travail des professionnels de terrain.

Une attention particulière doit être portée en phase 1 au recueil du consentement des résidents, qui doit être éclairé et explicite. La vaccination n'est pas un acte anodin et le choix d'y recourir, même s'il paraît globalement bénéfique pour les personnes très âgées, doit être fait individuellement à l'issue d'un dialogue avec le médecin traitant. Ce processus prend du temps.

Dès la phase 1 et pour les phases ultérieures, la réalisation des vaccinations doit s'appuyer sur les professionnels de santé de ville qui ont une relation privilégiée de connaissance et de confiance de leur patientèle. Les publics les plus à risque, qui accéderont plus tôt que les autres à la vaccination, sont aussi ceux qui fréquentent le plus les cabinets de ville. La vaccination préférentielle en ville n'exclut cependant pas la mise en place à titre subsidiaire de centres de

vaccination. Les collectivités territoriales pourront être sollicitées pour faciliter la réalisation des phases successives de vaccination.

L'implication des professionnels de santé de ville dans la vaccination dépend d'un bon niveau d'information sur les effets des vaccins mis à leur disposition et de la clarification de leur régime de responsabilité : en particulier, ils ne pourraient accepter d'endosser la responsabilité des accidents de vaccination.

Un système performant de vaccinovigilance renforcée permettant de remonter rapidement les éventuels incidents, effets indésirables, et d'ajuster la stratégie de vaccination en temps réel, est indispensable pour sécuriser l'ensemble du processus vaccinal.

Recommandations

- Achever la définition de la chaîne logistique à mettre en place pour stocker et distribuer les vaccins en respectant les conditions de conservation des lots.
- Ne pas se précipiter pour la réalisation de la première phase, et définir un protocole pour le recueil du consentement dans les EHPAD.
- S'appuyer de manière privilégiée sur les professionnels de santé de ville pour réaliser les vaccinations à partir de la 2^{ème} phase.
- Sécuriser juridiquement leur intervention en prenant un arrêté ministériel prévoyant l'intervention de l'ONIAM pour l'indemnisation des accidents de vaccination.
- Construire un système d'information simple et complet afin de tracer l'ensemble des vaccinations opérées et remonter en temps réel les effets indésirables.

Axe 3 – Volet économique, industriel et européen

La comparaison des **stratégies de négociation** et des modèles européen, britannique et américain permet d'établir plusieurs conclusions.

Pour la première fois, les pays européens ont fait le « choix du collectif » dans la négociation avec les laboratoires pharmaceutiques : en achetant ensemble, sous la forme de contrats de précommande, près de 1,3 milliard de doses (dont 15 % pour la France, soit 200 millions de doses) auprès de six laboratoires, ils ont pu obtenir un prix unitaire estimé à environ 9 € par dose, pour un montant total d'environ 12 Md€ (1,8 Md€ pour la France). À l'exception d'un préfinancement au titre de l'Instrument d'aide d'urgence (IAU) à hauteur de 2 Md€, les commandes ne seront payées que sous réserve de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'EMA pour l'ensemble des États membres.

Par contraste, le Royaume-Uni a choisi une stratégie individuelle, tout entière orientée vers la rapidité – ce qui lui a en effet permis d'être le premier pays au monde à débiter sa campagne de vaccination, après avoir été le premier pays à autoriser un vaccin, à l'issue d'une procédure nationale et sans attendre l'avis de l'EMA. Même si le gouvernement britannique n'a communiqué aucun détail financier, ce pari politique a sans doute été payé au prix fort, avec un coût unitaire élevé et des

clauses d'annulation, d'indemnisation ou de responsabilité peu favorables, le pays ne pouvant pas jouer sur les volumes bruts. Le Royaume-Uni a en outre passé des commandes fermes couvrant 266 % de sa population (357 millions de doses), bien au-delà du niveau de précaution pris par les États-Unis (168 %) et les pays européens (146 %), ce qui laisse penser qu'il pourrait en annuler ensuite un grand nombre, faisant payer au contribuable de demain un surcoût dont le citoyen d'aujourd'hui ne se préoccupe pas.

Avancée majeure, la stratégie européenne n'a toutefois pas permis d'obtenir des conditions aussi avantageuses que celles des États-Unis, qui ont payé environ 20 % moins cher (7,50 € par dose) alors même que les volumes sont inférieurs (1,1 milliard de doses).

Très aboutie, la stratégie mise en œuvre dans le cadre de l'Opération *Wrap Speed* repose en effet sur un modèle d'investissement dans le développement initial des vaccins, qui permet de partager le risque avec les entreprises bien au-delà de ce que permettent les contrats d'achat anticipé. Dès le mois de mars 2020, soit cinq mois avant le premier contrat européen, la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) a ainsi conclu des partenariats public-privé avec les entreprises développant les vaccins les plus

prometteurs, pour un montant total de plus de 10 Md\$ (8,3 Md€), donnant droit, en cas de succès, à un nombre de doses prédéfini et à des conditions de livraison prioritaires. Les États-Unis n'ont pas seulement payé « cash » et agi tôt : ils ont aussi investi dans l'ensemble de la chaîne (R&D, fabrication, distribution), ce que les pays européens ont pu faire au niveau national, mais de façon forcément plus modeste, moins coordonnée, et sous la contrainte des règles en matière d'aides d'État.

Recommandations

- Doter l'Union européenne d'une agence sur le modèle de la BARDA américaine, capable d'investir massivement, sous la forme de partenariats public-privé, dans le développement initial et la production de médicaments stratégiques, et chargée de constituer des stocks mutualisés au niveau européen.
- Pérenniser l'Instrument d'aide d'urgence (IAU) sous la forme d'un fonds d'investissement d'urgence européen, alimenté par les États-membres et disposant, en cas de crise sanitaire, de la capacité d'intervenir immédiatement et massivement pour soutenir le développement initial et la production des médicaments.
- Pérenniser la politique européenne de mutualisation des achats de médicaments stratégiques et autres dispositifs médicaux, grâce à une équipe dédiée associant la Commission européenne et des experts issus des États-membres qui le souhaitent.

Sur les **aspects budgétaires** de la stratégie vaccinale, plusieurs éléments peuvent être mis en avant.

Si des surcoûts sont inhérents à toute situation de crise, encore faut-il distinguer ce qui relève, d'une part, de la « stratégie vaccinale » *stricto sensu*, où le principe de précaution peut légitimement conduire à acheter au-delà des besoins compte tenu des incertitudes médicales, d'autre part, de la « stratégie achats », soumise à l'exigence de bonne gestion des deniers publics. Cette exigence impose :

- s'agissant du prix relatif des différents vaccins, de privilégier le traitement le moins cher dès lors que l'efficacité est équivalente. Or on constate déjà des écarts de l'ordre de 1 à 5 entre les différents vaccins, certes en partie justifiés par le caractère plus innovant de certains, mais avec des taux d'efficacité qui pourraient s'avérer équivalents ;
- s'agissant du volume total des commandes, de garantir un approvisionnement correspondant aux besoins réels du pays, en fonction de l'avancement de l'épidémie, du nombre de doses nécessaires par personne, de la durée d'immunité procurée, etc.

Compte tenu du nombre de commandes fermes (200 millions de doses pour la France), les clauses d'annulation, de renégociation et d'indemnisation seront donc d'une importance cruciale pour assurer *in fine* la viabilité de la stratégie européenne. Si ces clauses sont couvertes par le secret des affaires, et donc confidentielles, le précédent de la crise du H1N1 en 2009 montre que les inquiétudes sont légitimes : négociant dans l'urgence et privilégiant le calendrier de livraison pour s'aligner sur les Britanniques – calendrier qui du

reste n'avait qu'une valeur indicative et n'a pas été respecté –, l'État avait alors cédé sur les prix et consenti à passer des commandes fermes plutôt que par tranches conditionnelles, et sur un conditionnement en flacons multidoses plutôt que monodoses.

Initialement, les laboratoires avaient également souhaité introduire une clause de transfert de responsabilité à l'État en cas de problèmes médicaux constatés *a posteriori*, compte tenu des risques liés à un développement en urgence et à une autorisation accordée sur le fondement de données partielles. Pour les mêmes raisons, les contrats signés par la Commission européenne en 2020 prévoient d'indemniser les laboratoires au titre de leur responsabilité, dans des proportions et conditions qui demeurent toutefois inconnues.

Recommandation

- Afin de renforcer la position des États-membres et de l'Union européenne dans de futures négociations, instituer un registre public européen des contrats signés par les États-membres ou la Commission européenne pour la fourniture de produits pharmaceutiques. Les contrats échus seraient librement consultables dans des conditions et après un délai à définir.

Sur la **production de vaccins en Europe**, l'Office fait le constat de l'urgence médicale et de la souveraineté sanitaire.

Les vaccins contre le Covid-19 devraient être dans leur quasi-totalité fabriqués en Europe, dont une partie en France – étant précisé qu'un objectif de fabrication « 100% française » n'aurait guère de sens. Le sous-traitant Delpharm fabriquera le vaccin de PfizerBioNTech en Eure-et-Loir, et Recipharm celui de Moderna en Indre-et-Loire.

Cette fabrication sur le territoire, qui présente en l'occurrence un intérêt économique (fabriquer au plus près d'une demande urgente et massive), ne doit pas occulter le problème structurel de la dépendance stratégique de l'Europe vis-à-vis des pays à bas coût, notamment l'Inde (produits finis) et la Chine (d'où proviennent 80 % des principes actifs). Au-delà de son impact sur l'emploi, cette situation conduit à de fréquentes pénuries – 538 médicaments concernés en France en 2017, soit douze fois plus que dix ans plus tôt – dont la première vague de la pandémie a fourni de nouveaux exemples inquiétants (pénurie de curares, etc.).

Les incitations (notamment fiscales) visant à renforcer l'attractivité de la France par rapport à ses voisins européens ne permettent pas de répondre au problème de la dépendance vis-à-vis de l'Inde et de la Chine, l'écart de coût étant trop important. En cas de crise sanitaire majeure, deux types de mesures, qui ne s'improvisent pas, permettent en réalité à un État à garantir son approvisionnement en médicaments critiques :

- l'investissement direct, qui par opposition à l'achat ou à la subvention donne un droit de regard sur les produits, les prix et les lieux de production – ce qui renforce encore la nécessité de se doter d'une « BARDA européenne ». On peut également citer la création en 2018 de Civica RX, un fabricant de génériques à but non lucratif par une alliance de

quelque 900 hôpitaux américains, afin de faire face aux pénuries régulières de médicaments importés de Chine ;

- les mesures contraignantes : au-delà de l'obligation faite aux laboratoires de constituer des stocks de produits stratégiques, importante mais non suffisante (la demande de certains produits a été multipliée par 100 au cours de la crise), de telles

mesures (réquisitions, priorité extracontractuelle, obligation de fabriquer certains produits, obligation de fabrication sur le territoire etc.) ne semblent pas avoir été envisagées à ce stade. Par contraste, la Chine semble notamment avoir été en capacité, au printemps, de se « réserver » en priorité certains produits (masques, médicaments etc.) – une possibilité que n'auraient pas les pays européens.

Axe 4 - Défiance de la population, défi de la vaccination

L'élaboration de la stratégie vaccinale doit relever de nombreux défis (scientifiques, médicaux, logistiques, économiques, etc.) dont un, essentiel car il conditionne la réussite de tous les autres : la décision individuelle de se faire vacciner.

Dans un contexte de défiance d'une puissance inédite au sein de la population (sondage IFOP pour le JDD du 28 novembre 2020 : seuls 41 % de Français sont prêts à se faire vacciner), il s'agit de comprendre la complexité multifactorielle des causes de l'hésitation vaccinale afin de pouvoir convaincre les citoyens.

Il est erroné de réduire l'hésitation vaccinale aux théories complotistes ou à une pensée antivacciniste. Elle se présente sous la forme d'un *continuum* allant du refus pur et simple de toute vaccination à la prudence et peut aussi être motivée par des arguments fondés comme l'inquiétude quant aux effets secondaires des vaccins (résistance par prudence) ou un déficit d'informations.

Au-delà des résistances classiques à la vaccination, les difficultés sont aujourd'hui surtout accrues par une nouvelle ère du soupçon précipitée par la crise de la Covid-19, mais ouverte auparavant et qui frappe le gouvernement, les institutions et, dans une moindre mesure, les professionnels de santé d'une défiance sans précédent.

La transparence, une communication efficace et la mobilisation des acteurs du secteur de la santé ainsi que des sciences humaines et sociales peuvent aider à augmenter l'adhésion vaccinale.

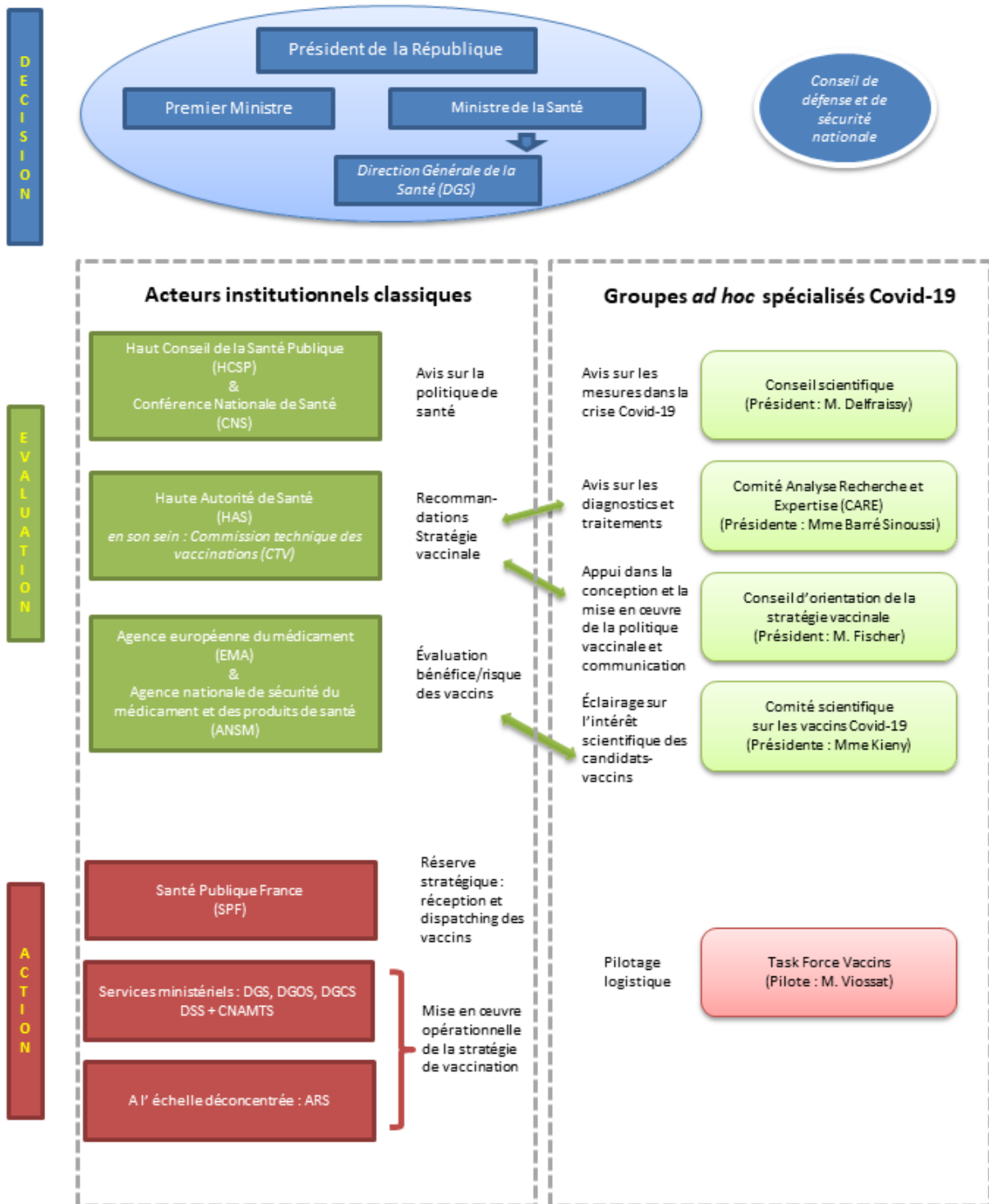
Recommandations

- Adopter une démarche ambitieuse et concrète de transparence dans la définition et la mise en œuvre de la stratégie de vaccination, tant au niveau de l'action que de la communication, afin de rétablir la confiance nécessaire en s'appuyant sur un canal d'information simple, clair et accessible tel qu'un portail unique fournissant une synthèse de l'ensemble des informations disponibles (par

exemple le site <https://vaccination-info-service.fr>), dont celles relatives aux vaccins et à leurs effets, aux modalités de la stratégie vaccinale et à sa gouvernance.

- Prévenir et lutter contre les conflits d'intérêt, en rendant obligatoire la déclaration d'intérêts de l'ensemble des personnes qui interviennent dans le champ de la stratégie vaccinale et en amplifiant la visibilité des initiatives du type du site <https://www.transparence.sante.gouv.fr>.
- Utiliser les acquis des sciences humaines et sociales pour mieux mettre en œuvre la stratégie de vaccination, notamment la sociologie politique et la sociologie cognitive. Le rôle des personnes vaccinées a ainsi été identifié comme un facteur facilitant et des collectifs d'ambassadeurs du vaccin devraient être mis en place avec des personnalités publiques et des citoyens volontaires.
- S'appuyer sur les professionnels de santé, acteurs privilégiés pour améliorer l'adhésion vaccinale de manière significative dans la population.
- Renforcer la pharmacovigilance et ses dispositifs en les faisant mieux connaître à l'image du site <https://signalement.social-sante.gouv.fr> dont une synthèse des résultats devrait figurer sur le portail unique dédié à la vaccination.
- Réaffirmer le rôle du Parlement, des élus locaux dont les maires, des corps intermédiaires et, en particulier, des institutions de la démocratie sanitaire dans la stratégie vaccinale, en veillant à ce que le recours à des comités de citoyens tirés au sort leur soient complémentaires, ne les contournent pas ni ne s'y substituent.
- Adopter un calendrier de vaccination réaliste évitant la précipitation et le risque sous-jacent de défiance ; la date du 4 janvier 2021 pour démarrer la première phase de vaccination ne doit pas être fétichisée.

Cartographie de la gouvernance de la stratégie vaccinale (au 15-12-2020)



Pour consulter le rapport :

www.senat.fr/opepst

www.assemblee-nationale.fr/commissions/opepst-index.asp