

« Personne ne s'attendait par exemple à l'apparition de chocs anaphylactiques. Ils ont été bien gérés jusqu'ici, mais nous devons encore comprendre comment ils s'expliquent et quelle pourrait être leur fréquence », développe Marie-Paule Kieny. L'impact de la mutation découverte au Royaume-Uni sur l'efficacité des vaccins reste aussi à évaluer. « Quand davantage de vaccins arriveront, il y aura aussi des enjeux quant à l'utilisation préférentielle de tel ou tel produit. Car la durée de la protection, la capacité à empêcher l'infection et l'efficacité chez les personnes âgées seront certainement variables selon les produits », souligne le Pr Odile Launay, qui dirige la plateforme française d'essais cliniques Covirevac, et

va étudier plus finement les réponses générées par les différents vaccins.

La question essentielle – les Français voudront-ils se faire vacciner ? – paraît presque reléguée au second plan pour le moment. Au contraire, certains s'attendent même à ce que les tensions sur les approvisionnements provoquent un rush inattendu, comme pour les vaccins contre la grippe à l'automne : « La prochaine crise politique viendra des Français qui souhaitent se protéger et se rendent compte qu'ils ne le peuvent pas », prédit le Pr Philippe Juvin, chef du service des urgences de l'hôpital Georges-Pompidou à Paris, et élu les Républicain. Ce serait alors l'électorat macroniste qui ferait entendre sa colère... ✱

Premier étage de la fusée : la disponibilité en ADN plasmidique, première brique des vaccins de Pfizer ou de Moderna. « C'est la matrice indispensable à la production de l'ARN », explique Philippe Dulieu, président de RD-Biotech, start-up spécialisée. Les quantités nécessaires sont certes infinitésimales – 20 grammes suffisent à générer quelque 100 millions de doses –, mais les prix sont faramineux : en moyenne 1 million d'euros pour 5 grammes. Surtout, aucune entreprise en France n'est capable d'en créer en nombre important et selon les normes exigées par les autorités. « Les producteurs sont belges et américains, et leurs potentiels sont pleinement utilisés », observe Philippe Dulieu. Trois types d'enzymes rares achetées essentiellement en Inde et en Chine et des nucléotides qui viennent de sous-traitants indiens, japonais ou américains sont utilisés pour transformer ce plasmide en ARN messager. « Là encore, les disponibilités sur la planète ne sont pas infinies. Ce sont des facteurs limitants », reconnaît Bernard Fanget, du comité scientifique sur les vaccins.

En remontant la chaîne de production, d'autres éléments risquent aussi de coïncider. C'est le cas des nanoparticules lipidiques, ou LNP. « S'il était administré seul, l'ARN se désagrégerait au simple contact de la peau. Pour le protéger, il faut donc lui adjoindre une sorte d'enveloppe, les LNP »,

A court

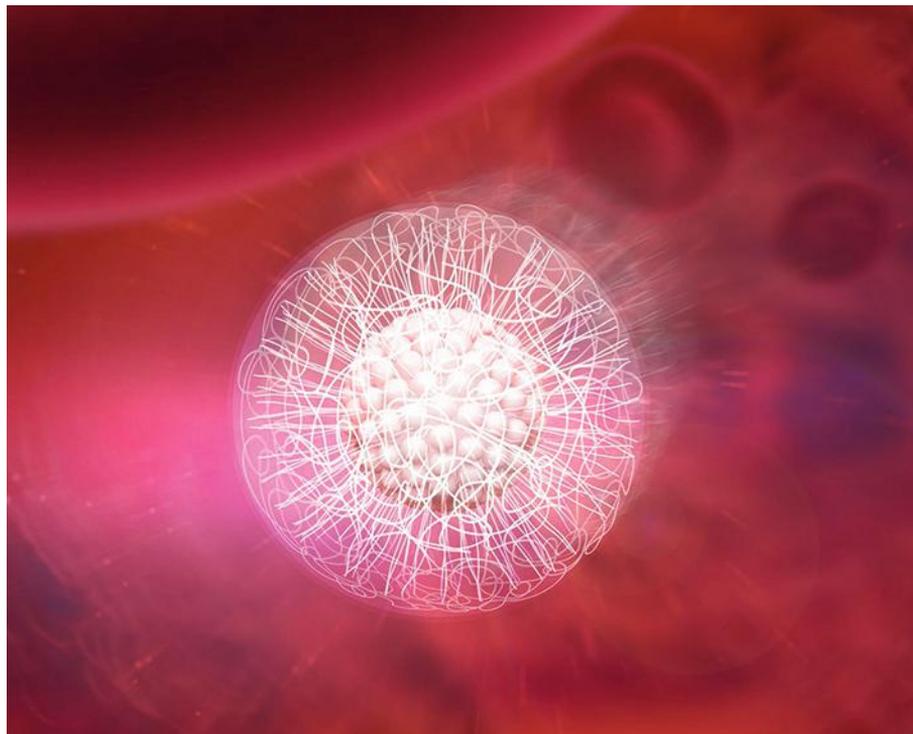
Matières premières, excipients, enzymes... Coup de chaud dans les labos

Alors que toute la planète parle protocole de vaccination, les laboratoires cherchent d'abord à sécuriser leurs approvisionnements en composants.

Cesont des secrets jalousement gardés. Dans les laboratoires lancés dans la course au vaccin, on parle volontiers efficacité des tests cliniques, protocole, logistique et même taille du flacon... beaucoup moins de ce qui se passe vraiment dans les usines. Les grands labos auront-ils accès à suffisamment de matières premières – enzymes, nucléotides et autres excipients – essentielles à l'élaboration de l'antidote ? Face à ce genre de questions, les langues sont nettement moins déliées. « C'est vrai que nous risquons d'être un peu *short* sur certains composants », souffle Albert Baehny, président du géant suisse Lonza, qui fabrique une grande partie du principe actif de Moderna. En clair : la demande est nettement supérieure à l'offre, et des tensions sur les approvisionnements pourraient apparaître. Aux Etats-Unis, début décembre, Pfizer a avoué qu'il ne livrerait pas les 100 millions de doses prévues pour la fin de l'année 2020. En cause, certains composants ne répondaient pas aux normes de qualité de l'entreprise, ce qui aurait retardé l'ensemble de la chaîne.

C'est tout l'enjeu de la production à grande échelle des vaccins, dont les nouvelles générations à ARN messager. « Ce sont les plus rapides à développer, mais ils font appel à une multitude de

sous-traitants qui n'ont pas forcément les capacités de production suffisantes », alerte Michel De Wilde, ex-vice-président chargé de la R&D de Sanofi Pasteur.



Vue de nanoparticules lipidiques nécessaires à l'élaboration du vaccin.

décrit l'immunologiste Kris Thielemans. Un excipient utilisé jusqu'ici à petite échelle. « Les volumes étaient ridicules par rapport à la demande actuelle. Nous allons ainsi passer de l'équivalent de 4 à 5 millions de doses de vaccin par an à 200-300 millions de doses par mois ! » détaille Mathieu Giraud, directeur mondial de la plateforme bio-organique de CordenPharma, fournisseur de Moderna. Le dirigeant de ce labo allemand l'assure : « Nous avons dû revoir nos process de production, mais nous sommes prêts. » Il semblerait que cela ne soit pas le cas chez Pfizer, qui, selon le *Financial Times*, aurait bien du mal à trouver un approvisionnement suffisant en LNP.

Si les fabricants de vaccins « classiques », à l'instar de Sanofi, n'ont pas besoin de cet excipient, leurs angoisses portent sur l'accès aux adjuvants, qui permettent de « réduire la quantité d'antigènes requise, nous permettant de produire davantage de doses – ce qui est critique dans un contexte de pandémie », avoue un porte-parole de Sanofi. Or seules quelques entreprises, dont GSK, le partenaire de Sanofi, en maîtrisent le procédé de fabrication. Autant d'incertitudes qui pourraient venir sérieusement gripper les campagnes de vaccination. *

**BÉATRICE MATHIEU
ET EMMANUEL BOTTA**

Entretien

Jean-François Delfraissy : « Une période très difficile nous attend ces trois prochains mois »

Selon le Pr Jean-François Delfraissy, président du Conseil scientifique, les vaccins ne porteront leurs fruits qu'à l'été, voire à l'automne.

Les prochains mois seront périlleux, avertit-il. Accélération de la campagne de vaccination, troisième vague, nouveaux espoirs thérapeutiques, variant anglais... Le président du Conseil scientifique détaille ce qui nous attend pour l'année 2021.

Pensez-vous que 2021 ressemblera à 2020, dans sa première partie du moins ?

Pr Jean-François Delfraissy : Je ne suis pas pessimiste de nature. Je sais bien qu'on me considère comme le garde-chiourme sanitaire. Mais je suis très optimiste sur les vaccins car je pense qu'ils nous permettront de sortir de cette pandémie. En revanche, cela ne se fera pas tout de suite. Nous ne retrouverons une vie presque normale qu'à l'été, voire à l'automne. D'ici là, la vaccination n'aura pas un impact majeur sur l'épidémie, qui se poursuivra en 2021 comme en 2020. Nous risquons d'avoir une troisième vague et les mesures de santé publique seront toujours essentielles. Sauf qu'elles sont de plus en plus mal supportées socialement : les gens n'en peuvent plus des confinements et des mesures coercitives. Il faudra un exercice d'intelligence collective pour mieux expliquer les décisions. Enfin, outre les vaccins, il y aura peut-être des innovations, avec l'arrivée d'autres tests et de traitements.

Le retard dans la campagne de vaccination fait polémique. Comment peut-on accélérer le processus ?

Je ne crois pas qu'il s'agisse d'un retard. Nous sommes passés d'un extrême à l'autre, avec d'abord des accusations d'aller trop vite, de manquer de recul, et maintenant le reproche d'être trop lents. Nous ne savons pas si ce vaccin a un impact sur la transmission du virus. C'est pourquoi aujourd'hui, son seul objectif est de préserver les personnes fragiles des formes graves et de sauver des vies. La stratégie visant à protéger en priorité les résidents des Ehpad est logique. Il fallait leur laisser le temps de la réflexion, ainsi qu'à leurs familles.

Cette ligne n'a pas changé, et je la soutiens à 100 %. Mais maintenant, nous devons passer à la vitesse supérieure dans ces établissements. Mais aussi, dans le même temps et sans attendre, en ouvrant la vaccination à l'ensemble des plus de 75 ans puis 65 ans. Grâce aux médecins généralistes comme c'était

Mini bio

Spécialiste d'immunologie, Jean-François Delfraissy, 72 ans, a été nommé le 11 mars 2020 à la tête du Conseil scientifique chargé d'éclairer les décisions politiques. Depuis 2017, il préside le Comité consultatif national d'éthique. Auparavant, il dirigeait l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales.

prévu, et également en créant tout de suite de gros centres de vaccination associés aux hôpitaux dans les grandes villes. Les vaccinations peuvent être effectuées par des infirmiers sous contrôle médical. Ces structures devraient pouvoir ouvrir rapidement.

22 millions de Français sont susceptibles de contracter des formes graves du Covid. Quand seront-ils protégés ?

J'estime, avec prudence, que de 14 à 15 millions d'entre eux seront sans doute vaccinés d'ici à la fin d'avril. Mais cela va beaucoup dépendre de la disponibilité et de l'efficacité du vaccin développé par AstraZeneca. Or ce laboratoire a pris du retard, car il a dû recommencer ses essais pour trouver la bonne dose. Depuis, la Grande-Bretagne a autorisé l'utilisation de ce vaccin. Les régulateurs américain et européen seront-ils plus stricts ? Je n'en sais rien. En tout cas, il devrait être disponible chez nous vers la mi-février et ce sera clairement plus tard en grande quantité. Nous devons aussi diversifier nos commandes de vaccin.

L'arrivée de vaccins ne risque-t-elle pas de rendre encore plus compliquée l'annonce de mesures coercitives en cas de troisième vague ?

Si, je pense que nous sommes à un moment très délicat. Curieusement, une période extrêmement difficile nous attend durant les trois prochains mois. Il y a ce contraste entre l'espoir suscité par les vaccins – que je partage – et les chiffres des contaminations montrant que l'épidémie n'est pas contrôlée. Et puis, les gens n'en peuvent plus. Jusqu'où seront-ils capables d'accepter de nouvelles mesures contraignantes ? Moi aussi, je n'en peux plus, si cela peut vous rassurer. Nous en sommes à neuf mois de crise, et nous n'en voyons pas le bout. Au contraire, nous allons avoir une recirculation importante du virus au premier trimestre, voire dès le mois de janvier. Qu'allons-nous faire ? Pour que les mesures soient acceptées, il faut qu'elles soient parfaitement expliquées et justifiées par le politique. Il faut dire pourquoi, par exemple, nous décidons de garder les écoles ouvertes, et pourquoi les bars et les restaurants restent fermés.

Jusqu'à présent, ces mesures ont été prises en se fondant sur un certain nombre de marqueurs, mais somme toute avec assez peu d'articles scientifiques solides. Or ces articles, on les a, désormais ! Les