

A S S E M B L É E   N A T I O N A L E

X V <sup>e</sup>   L É G I S L A T U R E

# Compte rendu

## Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

- **Audition** de MM. Patrick Berche, Alain Fischer et Patrick Netter, membres de l'Académie nationale de médecine, sur les vaccins contre la covid-19 .....2
- **Désignations** de rapporteurs et d'un membre du conseil d'administration de l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra).....22

Jeudi 19 novembre 2020  
Séance de 9 heures 30

Compte rendu n° 84

SESSION ORDINAIRE DE 2020-2021

**Présidence  
de M. Cédric Villani,  
*président***



## Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Jeudi 19 novembre 2020

– Présidence de M. Cédric Villani, député, président de l'Office –

*La réunion est ouverte à 9 h 40.*

### **Audition de MM. Patrick Berche, Alain Fischer et Patrick Netter, membres de l'Académie nationale de médecine, sur les vaccins contre la covid-19**

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Je me réjouis que nous ayons réussi à réunir en un temps record un superbe panel d'intervenants pour nous éclairer sur les questions relatives à la vaccination contre la Covid-19, dont nous avons vu lors de précédentes discussions à quel point elles touchaient à de nombreux sujets, parmi lesquels la recherche, la politique internationale, la compétition industrielle entre différents types de vaccins ou encore les enjeux de la stratégie vaccinale à venir. L'éclairage des experts sera précieux pour aborder cette question clé, qui est sous les feux de l'actualité.

**M. Patrick Netter.-** Merci, M. le président, de la confiance dont vous faites preuve à l'égard de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine. J'ai demandé à des experts particulièrement compétents de m'accompagner ce matin. Nous aurons ainsi la chance de bénéficier de l'éclairage de Patrick Berche, Alain Fischer et Christine Rouzioux, experts reconnus dans le domaine de la virologie et des vaccins.

Je vous propose de commencer par la présentation d'un court diaporama préparé par Patrick Berche, sur la base duquel nous pourrions échanger sur des points précis qui permettront d'aborder des questions telles que la stratégie vaccinale ou les différents types de vaccins.

**M. Patrick Berche.-** J'ai été professeur à l'université de Paris et chef de service à l'hôpital Necker-Enfants malades. J'ai également dirigé l'institut Pasteur de Lille. Je suis très heureux et honoré de m'exprimer aujourd'hui devant vous.

**Mme Christine Rouzioux.-** Je suis professeure de virologie. J'ai également travaillé à l'hôpital Necker, au sein du même laboratoire que Patrick Berche. J'ai un passé de virologie assez dense, notamment dans le domaine du VIH. Je suis très heureuse de participer à cet échange et vous remercie de nous écouter. Je me suis intéressée au coronavirus depuis le début de l'épidémie, avec la cellule de veille de l'Académie de médecine qui, comme vous avez pu le constater, a beaucoup travaillé et communiqué.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Nous sommes très heureux de pouvoir vous entendre et de nous entretenir avec vous aujourd'hui.

**M. Patrick Berche.-** Je vais vous parler des vaccins contre la Covid-19. Vous pouvez voir à l'écran la représentation schématique du SARS-CoV-2, virus à ARN, et de la protéine Spike qui hérissé le virus et constitue la cible principale de la plupart des vaccins développés.

La Covid-19 naît d'un virus qui donne 85 % de cas bénins, qui guérissent spontanément. 15 % des personnes atteintes sont hospitalisées en raison de troubles respiratoires et 3 % des patients doivent être admis en réanimation, avec un taux de mortalité qui s'est nettement amélioré, passant de 50 % à 25 % environ, grâce aux nouveaux traitements anticoagulants et anti-inflammatoires. La létalité globale en France est de 0,7 %. De nombreuses personnes contaminées sont par ailleurs asymptomatiques. On peut finalement dire qu'il s'agit probablement d'une maladie immunologique déclenchée par un virus. En effet, lors de l'orage cytokinique du septième jour, les patients n'ont souvent plus de virus. On observe aussi des formes de « Covid long », dans lesquelles des cas bénins ou graves entraînent des séquelles pendant des mois : il s'agit d'un problème majeur pour l'avenir.

Le virus peut entrer dans les cellules grâce à une interaction entre la protéine Spike et un récepteur spécifique, l'ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2). Les vaccins vont ainsi tendre à empêcher l'entrée du virus dans les cellules.

Quel est le processus conduisant à l'immunité contre le SARS-CoV-2 ? Le virus se multiplie dans les voies respiratoires et déclenche une réponse immunitaire cellulaire et humorale, avec des cellules CD4 qui vont susciter une production d'anticorps par les lymphocytes B, et une réponse avec les cellules CD8, qui donnent une cytotoxicité détruisant les cellules infectées. La protection obtenue dépend des IgM et des IgG, qui empêchent la pénétration du virus. La réponse est focalisée essentiellement sur la protéine Spike, mais d'autres protéines sont également en jeu. Il existe pour l'instant de très rares cas documentés de réinfections symptomatiques. Ainsi, les personnes qui survivent à l'infection semblent apparemment protégées pendant au moins quelques mois.

Concernant les voies d'administration possibles du vaccin, il faut garder à l'esprit que lors d'une infection naturelle, on observe dans le tractus respiratoire supérieur une production locale d'anticorps dits « IgA », qui protègent contre la propagation du virus, et une forte production d'IgG ailleurs dans l'organisme. Une vaccination consistant en des injections intramusculaires ou sous-cutanées se traduira par une forte production d'anticorps IgG, mais une faible production d'IgA dans les voies respiratoires supérieures ; le problème de la propagation du virus par des individus vaccinés, de la barrière, se posera donc. C'est la raison pour laquelle certains souhaiteraient privilégier une vaccination intranasale, se traduisant par une forte production d'IgA, contrecarrant la propagation du virus, mais une protection moindre de l'individu lui-même. Il faut toutefois savoir qu'aucun vaccin de ce type n'est actuellement en essai de phase 3.

Quelles sont les phases de développement d'un vaccin ? Le calendrier traditionnel s'étale généralement sur dix ou quinze ans. Il comporte une première phase de recherche de la cible, une autre de test chez l'animal, où l'on observe notamment la fabrication d'anticorps et l'éventuelle toxicité. Ces étapes prennent entre deux et quatre ans dans les modèles traditionnels. Des essais dits « de phase 1 » sont ensuite mis en œuvre sur quelques dizaines de volontaires, généralement des adultes jeunes : ceci prend généralement entre un et deux ans. On teste durant cette période l'efficacité du vaccin, sa toxicité, la durée de la protection induite, etc. La phase 2 s'attache à répondre aux mêmes questions, mais sur un échantillon de quelques centaines de personnes. La phase 3, cruciale, s'effectue sur 30 000 personnes

exposées au virus dans la population au cours d'une épidémie. Il convient ensuite d'obtenir une série d'autorisations, avant de lancer la fabrication du vaccin, puis de mettre en œuvre une vaccination de masse.

L'élaboration de vaccins contre la Covid-19 s'est effectuée dans le cadre d'un calendrier accéléré. Les différentes étapes ont ainsi été raccourcies, dans la mesure où l'on disposait déjà d'une expérience pour un vaccin SARS notamment. On a pu faire en sorte que les différentes phases se chevauchent, si bien que, le virus ayant été isolé en janvier 2020, on disposera certainement, de façon assez incroyable, d'un vaccin en janvier 2021, avec quelques bémols toutefois, sur lesquels nous reviendrons.

Quelles sont les différentes techniques utilisables pour produire un vaccin ? On peut notamment utiliser un virus inactivé : c'est la technique utilisée pour produire le vaccin contre la grippe. On prend le virus, on le cultive, on l'inactive avec un antiseptique, puis on l'injecte en sous-cutané ou en intramusculaire, avec un adjuvant comme l'hydroxyde d'alumine par exemple.

On peut aussi utiliser la protéine purifiée, des vecteurs viraux, des virus atténués (c'est-à-dire rendus moins virulents), des particules ressemblant au virus ou encore élaborer des vaccins à ADN ou ARN, qui sont actuellement l'objet de toutes les attentions et suscitent beaucoup d'espoir.

Les vaccins utilisant des virus inactivés consistent en une culture puis une inactivation chimique du virus. La protection obtenue dans le cas d'un vaccin grippal est généralement de l'ordre de 60 à 70 %, parfois 30 ou 40 % les mauvaises années. Sachant qu'une protection supérieure à 50 ou 60 % permettrait de contrôler la circulation du coronavirus, ces vaccins ne doivent pas être négligés. Deux vaccins chinois, pour lesquels nous ne disposons ni de résultat ni de publication, et un vaccin indien ont été mis au point sur ce modèle. Il faut savoir que toute l'armée chinoise a d'ores et déjà été vaccinée et que la population est en cours de vaccination.

Concernant l'élaboration d'un vaccin sur la base d'un virus vivant atténué par manipulation, rien n'a avancé pour l'instant.

Une autre approche est basée sur l'introduction du gène de la protéine Spike dans un vecteur viral non pathogène (adénovirus, coronavirus bénins, rétrovirus, virus de la rougeole, etc.). Le vaccin élaboré par l'Institut Pasteur selon cette méthode me semble particulièrement intéressant : il s'agit d'un vaccin anti-rougeoleux utilisé depuis des décennies, dans lequel a été introduit le gène codant la protéine Spike. Ce vaccin à vecteur viral vivant atténué est actuellement en phases d'essai 1 et 2. Il serait injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le fait qu'il se réplique laisse supposer un effet assez puissant.

Une autre technique, actuellement développée par Sanofi et par l'américain Novavax, consiste à utiliser une protéine Spike purifiée, produite en masse sur un baculovirus, c'est-à-dire un virus d'insecte. Sanofi indique que son vaccin sera disponible en juin 2021. Le vaccin américain Novavax est quant à lui en essai de phase 3 actuellement.

Enfin, aucun vaccin basé sur l'utilisation de particules ressemblant au virus n'est en développement en ce moment.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Qu'entend-on exactement par « protéine purifiée » ?

**M. Patrick Berche.-** La technique consiste à prendre un baculovirus, qui est un virus d'insecte, et à lui faire produire *in vitro* de très importantes quantités d'une protéine caractéristique du virus – ici, la protéine Spike –, que l'on purifie chimiquement et à laquelle on ajoute éventuellement un adjuvant, avant de l'injecter par voie sous-cutanée, ce qui donne des anticorps anti-protéine Spike.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Des campagnes de vaccination massives se déroulent actuellement en Chine, avec un vaccin dont on comprend qu'il a une efficacité très moyenne, mais qui permettra d'avancer globalement vers une immunité collective. Est-ce bien l'objectif ?

**M. Patrick Berche.-** Je ne connais pas précisément le niveau de protection offert par les vaccins chinois. Peut-être sont-ils plus efficaces qu'on ne le croit. L'OMS indique qu'il faut 50 % de protection pour freiner la circulation du virus. Actuellement, nous ne disposons d'aucune publication sur ces vaccins. Les autorités chinoises ne s'attardent pas sur des questions comme celles relatives à la tolérance du vaccin : elles envisagent la situation globalement et utilisent déjà les vaccins Sinopharm et Sinovac. Les équipes chinoises ont par ailleurs développé des vaccins basés sur des technologies ADN, sur lesquels nous n'avons aucune information.

**Mme Christine Rouzioux.-** Ces vaccins sont sans doute moins immunogènes que les vaccins à ADN et ARN en cours de développement par ailleurs, car ils reposent sur une seule injection d'antigènes, ce qui ne produit qu'une faible stimulation antigénique. Nous pensons que la persistance d'anticorps avec les coronavirus est peut-être moins longue que dans le cas de la réponse immunitaire contre la grippe. Ces vaccins auraient en revanche un petit avantage, qui serait d'immuniser éventuellement contre plusieurs protéines du virus, contrairement aux autres vaccins qui n'agiront que contre la protéine Spike. Il est vrai que la nucléoprotéine et les protéines de membranes induisent un peu de réponse anticorps. Il n'est donc pas simple de connaître la composition de la réponse immune, et ce d'autant que les équipes chinoises ne donnent aucune information.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** La protéine Spike est-elle stable ?

**Mme Christine Rouzioux.-** Oui, elle est assez stable. Aucune mutation n'a été observée qui pourrait conduire à ce que le vaccin soit inefficace. Les Danois sont un peu inquiets à propos de la circulation d'un deuxième virus dans des élevages de visons, au sein desquels des personnels ont été infectés. Ils ont donc procédé, par précaution, à l'abattage de tous les visons d'élevage. Apparemment, cette souche ne circule pas ailleurs. Sur les 200 000 séquences de virus qui existent maintenant, il n'y a guère de souci à se faire sur les différents épitopes neutralisants de la protéine Spike.

**M. Patrick Berche.-** Ce virus, très différent du virus de la grippe qui présente de nombreuses mutations, a la particularité tout à fait exceptionnelle de faire des mutations, mais de les réparer par une exonucléase. On observe des mutations dans les zones silencieuses, mais très peu dans le gène de la protéine Spike. Ce virus est par conséquent relativement stable. Ceci dit, il faut tout de même être prudent, dans la mesure où il peut connaître des sauts de lecture et être l'objet de recombinaisons. Pour le moment, nous constatons une

grande stabilité et pas de différence significative en contagiosité et en virulence entre ses différents variants.

**Mme Christine Rouzioux.-** Le génome de la grippe est fractionné, segmenté, et la recombinaison entre les segments est donc beaucoup plus facile. Ceci explique l'existence de nombreux variants grippaux. Ainsi, lorsque l'on infecte une culture cellulaire avec deux virus, A et B, on peut aboutir assez facilement à un virus AB. Ces recombinaisons sont beaucoup plus difficiles à obtenir avec les coronavirus.

**M. Patrick Berche.-** La bonne nouvelle est donc que ce virus est relativement stable et que l'on peut ainsi espérer un vaccin.

Qu'en est-il des vaccins ADN et ARN ?

Le vaccin ADN consiste à introduire le gène de la protéine Spike à l'intérieur d'un plasmide par exemple, sous contrôle d'un promoteur de mammifère, dans l'espoir d'obtenir une production d'anticorps. Plusieurs vaccins sont actuellement développés sur ce modèle : le vaccin chinois Cansino, le vaccin Gamaleya en Russie, qui utilise semble-t-il deux adénovirus, le vaccin américano-belge mis au point par Johnson & Johnson et Janssen et enfin le vaccin américano-britannique AstraZeneca-Université d'Oxford.

Les vaccins ARN, qui semblent actuellement les plus avancés, utilisent une technologie tout à fait novatrice, consistant à injecter l'ARN à l'intérieur de nanoparticules lipidiques, qui vont être absorbées par les cellules et déclencher une réponse immunitaire. Ceci expliquerait peut-être les taux de protection exceptionnels annoncés, de l'ordre de 90 %. Ces vaccins sont développés d'une part par le laboratoire Pfizer et la *start-up* allemande BioNTech, d'autre part par la société Moderna, avec une technologie développée à Cambridge (Massachusetts). Les deux vaccins sont en test de phase 3 et pourront vraisemblablement être proposés à l'utilisation à partir de début janvier 2021. Il s'agit d'une nouvelle génération de vaccins, qui fonctionnent bien chez l'animal depuis des années mais n'ont encore jamais été mis en œuvre chez l'homme.

Depuis la découverte du virus en janvier 2020, la science a produit plusieurs dizaines de milliers de publications et effectué des avancées incroyables, qui ont permis d'obtenir un vaccin au bout d'un an.

Il convient néanmoins de rester prudent et vigilant, dans la mesure où certaines questions ne sont pas encore résolues.

Ceci concerne notamment l'efficacité de ces vaccins chez les personnes de plus de 65 ans et les patients atteints de comorbidités, élément sur lequel nous n'avons à ce jour aucune notion, ainsi que le problème du nombre d'injections nécessaires (une ou deux), qui soulève des difficultés logistiques considérables.

L'un des points de vigilance concerne aussi les effets secondaires, dont l'article publié par Pfizer dans *Nature* indique qu'ils sont compris entre 25 % et 50 % (ce dernier taux ayant été observé après la première injection avec des doses assez fortes, de l'ordre de 100mg d'acide nucléique). Ils se caractérisent par des fièvres, des rougeurs, des myalgies, des arthralgies et ne sont donc pas négligeables. Lors des essais de phases 1 et 2, la deuxième injection n'a d'ailleurs pas été effectuée, car il se produisait trop d'effets secondaires.

La durée de la protection est encore inconnue ; on peut espérer qu'elle soit de plusieurs mois.

La question de l'immunité locale et de la transmissibilité du coronavirus est également en suspens : on ignore si les personnes vaccinées transmettront ou pas le virus.

*Quid* des anciens porteurs sains ? Sont-ils protégés ? Faut-il les vacciner ? Faut-il pratiquer une sérologie pré-vaccinale ? Nous l'ignorons.

La voie d'administration (intramusculaire, intradermique, intranasale) reste enfin à définir.

Quelle stratégie vaccinale adopter ? Elle est assez simple. L'ordre des vaccinations dépend des pays, mais inclut les personnes fragiles, et notamment les résidents des EHPAD et des Maisons d'accueil spécialisées, les patients présentant des comorbidités, les personnels de soin et les professionnels travaillant au contact du public. La vaccination concernera enfin la population générale : ceci devra passer à mon sens par une forte incitation, mais surtout pas par une obligation vaccinale.

J'insiste sur l'importance de la logistique. Il faut retenir les leçons de 2009 et éviter que les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine, les infirmiers libéraux et toutes les personnes susceptibles de procéder à des vaccinations ne soient tenus à l'écart. L'une des difficultés tient en outre au fait que deux inoculations sont nécessaires et que les vaccins à ARN demandent une conservation à  $-80^{\circ}\text{C}$  pour le vaccin Pfizer et  $-20^{\circ}\text{C}$  pour le vaccin Moderna, avec une tolérance à  $+4^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures. La gestion administrative représente aussi un élément capital, avec un nécessaire relevé et suivi des effets secondaires. Il faudra en effet lutter contre la désinformation et les *fake news*. Je me souviens m'être trouvé en 2009 sur un plateau de télévision face à quelqu'un qui affirmait que, depuis le début de la campagne de vaccination trois semaines plus tôt, on déplorait déjà 15 ou 20 morts en Europe. Or il s'est avéré que ce chiffre incluait l'ensemble des personnes ayant trouvé la mort après avoir été vaccinées, y compris celles décédées dans des accidents de la route. L'importance d'une communication régulière sur les effets indésirables et les difficultés rencontrées est donc un élément majeur. Il est en effet probable que le *lobby* des complotistes se déchaîne. Je suis pour ma part opposé à la vaccination obligatoire. On sait en effet que si l'on procède à une vaccination de masse, un cas de sclérose en plaques va nécessairement apparaître au sein de toute population de 100 000 personnes ; si ce cas survient quinze jours après la vaccination, cette dernière sera tenue pour responsable. Toutes les maladies rares qui vont apparaître dans la population seront immanquablement imputées à la vaccination. Il faut donc se montrer extrêmement prudent et inciter fortement les gens à se faire vacciner plutôt que les y obliger. Une telle démarche me paraîtrait plus sage.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Merci infiniment pour cette présentation. Je trouve absolument remarquable, compte tenu du très faible délai de préparation dont vous avez disposé, d'être parvenu à un si beau document de synthèse. Nous vous en sommes très reconnaissants.

Je salue Alain Fischer, qui vient de nous rejoindre.

**M. Patrick Berche.-** J'ai omis de mentionner qu'une publication venait de paraître dans *Immunity*, qui indique qu'au bout de six mois les personnes ayant développé une forme, même bénigne, de la maladie présentaient toujours un fort taux d'anticorps et une bonne

réponse cellulaire T, CD4 et CD8, c'est-à-dire pour les deux aspects cellulaires et humoraux. Ceci constitue plutôt une bonne nouvelle. On sait en effet qu'avec les trois ou quatre coronavirus bénins, des épidémies surviennent chez les enfants tous les trois à quatre ans environ. On peut donc espérer (il s'agit là d'une spéculation personnelle) deux ou trois ans de protection.

**M. Alain Fischer.-** Je pense qu'il faut être prudent sur ce point. Il est vrai que l'article auquel il est fait référence est plutôt encourageant. Une autre publication dont je viens de prendre connaissance arrive quasiment aux mêmes conclusions. Il me semble toutefois difficile d'extrapoler et de transposer à la durée d'immunité induite par la vaccination celle induite par l'infection. Il existe en effet de grandes différences entre les deux situations, notamment au niveau muqueux. L'hypothèse d'une immunité de trois à quatre ans est évidemment très positive, mais peut-être un peu optimiste aujourd'hui. Nous verrons. Il convient d'être prudent et d'envisager qu'il faille – malheureusement – procéder à une nouvelle vaccination chaque année, voire plus si les résultats sont encore moins favorables. Attendons d'en savoir plus.

**M. Patrick Berche.-** Avant l'utilisation du vaccin, il faut absolument disposer des résultats relatifs aux effets secondaires et à la tolérance du vaccin sur les phases 3 complètes. Je rappelle que les résultats affichés actuellement par Moderna et Pfizer sont ceux observés huit à quinze jours après la deuxième injection. On ne dispose donc pour l'instant que de très peu de recul et d'aucune donnée de toxicité, ces données nécessitant au moins six semaines de délai.

**M. Alain Fischer.-** Je partage cette analyse, mais je pense que Moderna et Pfizer disposent à présent d'un recul d'environ deux mois. Aux Etats-Unis, la FDA a demandé deux mois de recul et les deux laboratoires, qui s'inscrivent dans la même cinétique, viennent d'annoncer qu'ils allaient soumettre leurs dossiers à la FDA et en parallèle aux agences européenne, canadienne, britannique, etc. Mais je suis totalement d'accord avec toi et j'irais même au-delà : je ne suis pas sûr que deux mois suffisent et avoir davantage de recul, tant en termes de sécurité que d'efficacité, ne nuirait pas. Si l'on veut être hypocrite, on pourrait considérer que si les laboratoires obtiennent les autorisations nécessaires pour commencer la vaccination aux Etats-Unis dès décembre, la France pourra bénéficier de l'expérience américaine, voire britannique, au cours des prochaines semaines. Ainsi, lorsque la vaccination débutera en France, nous pourrions disposer d'un recul plus important et de résultats non plus sur quelques dizaines de milliers de personnes, mais sur plusieurs centaines de milliers, voire des millions, ce qui nous apporterait une sécurité plus grande.

**Mme Christine Rouzioux.-** Les essais de phase 2 montrent que le taux d'anticorps est nettement diminué à six mois. La situation n'est donc pas si simple. Les phases 2 ont tout de même donné des résultats informatifs.

**M. Alain Fischer.-** Absolument. Le seul point est que l'on n'a pour l'instant aucune sorte de corrélation entre l'étude de l'immunité T et l'efficacité clinique. Tout ceci est en suspens.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Je retiens de l'exposé qui vient de nous être présenté par Patrick Berche d'une part que la science, globalement, avance bien et fait preuve de beaucoup d'inventivité, avec des procédures extraordinairement accélérées par rapport au calendrier traditionnel et des résultats très encourageants, d'autre part qu'il existe des risques en matière de logistique, d'éthique et de communication, avec possiblement

une très grande variété de questionnements d'une culture à l'autre. Ainsi, la Chine en est déjà au point de vacciner massivement les armées et divers autres segments de la population, là où l'on peut s'attendre, en Occident, à ce que la moindre imprudence ou le moindre défaut mène à toute sorte de rumeurs, d'hésitations ou de refus vaccinal.

Cet exposé a également soulevé la question, qui va nécessairement se poser, de savoir si la vaccination devra être obligatoire ou pas.

Je propose, chers collègues, que nous commençons sans plus attendre les échanges de questions - réponses.

**M. Jean-Luc Fugit, député, vice-président de l'Office.-** Je vous remercie pour cet exposé extrêmement riche et complet, qui permet de bien comprendre les enjeux de la situation que nous traversons. Je suis quelque peu interrogatif sur certains aspects. Je me demande par exemple si le calendrier accéléré que vous avez décrit, avec des chevauchements de phases, ne présente pas des risques excessifs. Le processus est-il maîtrisé ? J'aimerais avoir quelques précisions sur la problématique liée à cette temporalité hors du commun.

Comment par ailleurs lutter contre les *fake news*, qui sont pour nous un réel sujet de préoccupation ? Je pense comme vous que rendre la vaccination obligatoire ne ferait qu'en accroître le nombre. Comment procéder ?

Je m'interroge enfin sur les évolutions potentielles du virus. Un suivi de cette évolution est-il possible ? Dans l'affirmative, comment adapter la stratégie vaccinale ? Une telle situation est-elle déjà anticipée ?

Quel rôle joue aujourd'hui l'OMS dans la recherche sur les vaccins ou la définition des stratégies vaccinales ? Intervient-elle par exemple dans la coordination de ces stratégies ?

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Merci pour ces excellentes questions, qui ne manqueront pas de nous être adressées par ailleurs par nos concitoyens.

Je rappelle que l'Office a déjà travaillé sur l'hésitation vaccinale. Ce travail avait révélé des éléments contre-intuitifs : ainsi, lorsque le ministère de la santé a décidé de rendre certaines vaccinations obligatoires, ceci a certes provoqué un tollé, mais on constate deux ans après que la méfiance vaccinale a sensiblement diminué.

**M. Stéphane Piednoir, sénateur.-** Merci pour cette présentation. Je ne suis pas médecin et j'ai beaucoup appris au fil de cet exposé très pédagogique.

Ma question concerne également le calendrier : comment expliquer un développement de vaccins aussi rapide ? La mise en perspective des deux échelles de temps est particulièrement édifiante. Est-ce lié essentiellement aux caractéristiques de la famille des coronavirus, connues depuis longtemps, ou aux investissements massifs en moyens humains, cette épidémie concernant subitement l'ensemble de la planète ? Ces résultats sont-ils dus à l'émulation des équipes de recherche ?

**Mme Huguette Tiegna, députée.-** Merci aux intervenants pour toutes ces informations qui nous permettent d'en savoir plus sur les vaccins et les perspectives de lutte contre la Covid-19.

Ma question est relative à l'obligation vaccinale. On observe que les personnes les plus fragiles, parmi lesquelles les personnes âgées, sont particulièrement susceptibles de développer des formes graves de la maladie. Rendre la vaccination obligatoire causerait selon moi des problèmes : il est en effet probable que la jeunesse s'élèverait contre cette mesure. Les statistiques indiquent que seuls 54 % des Français seraient prêts à se faire vacciner. Ce refus est en outre renforcé par l'accélération de la recherche, les gens ayant l'habitude que ce type de recherche prenne des années. Les enfants ne développant pas, dans la grande majorité des cas, de formes sévères de la maladie, faudrait-il néanmoins les vacciner ?

**Mme Angèle Prévile, sénatrice, vice-présidente de l'Office.-** Je vous remercie pour cet exposé très clair, même si je ne suis pas spécialiste de la question.

Ma première question porte sur les mesures prises au Danemark concernant l'abattage des visons d'élevage. Pourrions-nous être confrontés à ce genre de situation, dans des élevages de visons, s'il en existe encore en France, ou d'autres animaux ? Quelles ont été les conséquences pour les personnes infectées au Danemark ? Ont-elles été sujettes à des formes graves ? A-t-on constaté les mêmes symptômes et effets que ceux générés par le virus qui circule chez nous actuellement ?

Vous avez soulevé par ailleurs la question de l'efficacité du vaccin pour les personnes âgées de plus de 65 ans et indiqué parallèlement que la stratégie pourrait consister à vacciner prioritairement ces populations. N'y a-t-il pas là un problème ?

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Notre collègue député Thomas Gassilloud transmet par écrit la question suivante : comment le débat démocratique peut-il se dérouler sur le sujet des modalités de prescription ? Peut-il se déployer sur la base de la consultation publique menée par la Haute Autorité de santé ? Quel rôle le Parlement pourrait-il jouer dans ce débat ? Existe-t-il des exemples internationaux en la matière ? Quelles seraient selon vous les bonnes et mauvaises pratiques dans ce domaine ?

En bref, comment envisagez-vous, avec vos yeux de scientifiques, cette question très délicate, politique, que nous allons devoir aborder au niveau du gouvernement et du Parlement, en faisant en sorte d'éviter les querelles politiciennes, le déchaînement des complotistes, etc ?

**M. Patrick Berche.-** L'abattage des 17 millions de visons élevés au Danemark n'a pas encore eu lieu, car un recours pointant l'illégalité de cette décision a été déposé et accepté. Le litige est donc en cours. Pratiquement tous les visons étaient contaminés ; cet animal est en effet très sensible au virus de la grippe et aux coronavirus. On a dénombré une quinzaine ou une vingtaine de cas de personnes présentant des formes bénignes de la maladie ou de porteurs sains. Je n'ai pas eu connaissance d'indications précises sur la clinique. L'inquiétude du gouvernement danois est venue de l'observation de mutations dans le gène Spike et du fait que les anticorps semblaient moins bien reconnaître cette protéine. Ils ont donc redouté d'être en présence d'un nouveau réservoir du virus, avec un taux de propagation énorme parmi les populations de visons.

**Mme Christine Rouzioux.-** Tous les élevages n'étaient pas concernés par la deuxième souche.

**M. Patrick Berche.-** Aucune conséquence grave pour l'homme n'a été observée. On court toutefois un risque de propagation dans la population humaine d'un nouveau virus, ayant pour origine les élevages de visons.

**Mme Christine Rouzioux.-** La France compte entre deux et quatre élevages de visons, placés actuellement sous très haute surveillance. Il n'existe pour l'instant aucun signal d'alarme. Ces élevages n'étant pas totalement étanches, la question se pose toutefois de savoir s'il ne faudrait pas abattre les animaux avant qu'une éventuelle contamination ne se produise, avec une possible dissémination vers des animaux sauvages récepteurs, comme les furets. Il s'agit donc d'une source de préoccupation.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Comme le souligne Huguette Tiegna sur le fil de discussion, la situation est toutefois moins alarmante en France, du fait du très faible nombre d'élevages, qui comptent seulement quelques milliers d'animaux, qu'elle ne l'est au Danemark, où l'on dénombre presque 20 millions de visons dans les élevages.

**Mme Christine Rouzioux.-** Le Danemark est en effet, avec la Chine, l'un des principaux producteurs de fourrure de vison.

Les Danois avaient décidé, si les animaux étaient abattus, que les fourrures seraient détruites. Les Suédois ont quant à eux décidé d'abattre les animaux mais de conserver les fourrures, ce qui a suscité de très vives réactions sur les réseaux sociaux, dans la mesure où l'on ignore si les fourrures sont ou non contaminées.

**M. Patrick Berche.-** L'obligation vaccinale, demandée à juste titre par Agnès Buzyn en 2018, concernait les enfants. Le non-respect de cette obligation par les parents était sanctionné par l'impossibilité d'inscrire les enfants à l'école. Ceci est totalement différent, en termes d'acceptation, de la situation consistant à imposer une vaccination à des adultes. Je crois qu'une obligation vaccinale contre la Covid-19 provoquerait énormément de remous.

D'après les sondages, 50 % des Français seraient d'accord pour se faire vacciner. Je trouve ce taux extrêmement élevé, dans la mesure où l'on ignore encore l'efficacité, la toxicité et la durée de protection du vaccin. Les Français sont tout simplement prudents. Je crois que si l'on incite nos concitoyens à se faire vacciner, on atteindra certainement assez facilement une proportion de 70 ou 75 % de personnes vaccinées.

**Mme Christine Rouzioux.-** On pourra alors atteindre une couverture vaccinale correcte chez les personnes « cibles », c'est-à-dire les personnes âgées et celles présentant des comorbidités.

On ne vaccinera *a priori* pas les enfants, puisqu'ils ne sont pas un groupe de personnes à risque. Il ne faut pas confondre les vaccinations contre les maladies infantiles et contre le coronavirus.

La question qui se pose selon moi est de savoir s'il faut aller plus loin dans la réflexion sur l'obligation vaccinale, pour les personnes âgées par exemple. Je travaille en ce moment avec une structure regroupant une soixantaine d'EHPAD : la question majeure est celle de la diversité du niveau d'immunité atteint dans chacun des EHPAD, certains ayant eu plus de 40 % des résidents infectés. Faut-il ou non vacciner ces personnes, qui sont fragiles mais répondront certainement moins bien au vaccin, du fait de leur âge ? Les résultats de

phase 2 du vaccin Pfizer montrent en effet que les titres d'anticorps chez les personnes âgées sont moins importants que ceux obtenus dans le cas d'une infection naturelle sans vaccination. La question de l'obligation vaccinale dans les groupes à risque peut donc se poser. La priorité à donner, appréhendée de façon si variable d'un pays à l'autre, mériterait d'être discutée sur un plan politique, car chaque décision va impliquer des organisations logistiques différentes. Ainsi, dans les EHPAD, les vaccinations ne seraient certainement pas effectuées par des médecins généralistes, mais plutôt par les infirmières et les services de santé.

**M. Alain Fischer.-** Je rappelle que la recommandation d'obligation vaccinale pour les nourrissons et la décision prise par Agnès Buzyn résultaient de l'observation d'un effritement de la couverture vaccinale à l'égard notamment de la rougeole et du méningocoque et d'une augmentation des hésitations de la part des parents. On redoutait donc de voir le système se déliter peu à peu. Par ailleurs, on bénéficiait pour les vaccins inclus dans l'obligation vaccinale pour les nourrissons d'une expérience de plusieurs dizaines d'années pour la plupart, permettant de disposer d'indications solides quant aux recommandations que nous pouvions formuler pour la population générale. La situation actuelle est très différente, car le vaccin contre la covid est nouveau et qu'il reste encore une part d'inconnu importante. Il paraît donc logique d'essayer de fonder les décisions de santé publique sur la confiance et non sur l'obligation. Selon moi, l'obligation serait le dernier recours en cas d'échec complet de la politique d'incitation en faveur de la vaccination.

Ceci me conduit à évoquer la question de savoir qui vacciner : est-il logique par exemple de vacciner les personnes à risque en l'absence de preuve que le vaccin les protège correctement ? Selon moi, la recommandation de vacciner les personnes à risque serait évidemment une priorité, mais uniquement si l'on disposait d'évidences raisonnables d'efficacité. Il faudra regarder tout ceci finement : la situation des personnes de 65 ans en bonne santé sera certainement différente de celle ces personnes de 90 ou 95 ans résidant en EHPAD. Il conviendra donc probablement de stratifier la réflexion de façon beaucoup plus fine. Sans doute savez-vous que la HAS est en train de travailler sur ce sujet et va émettre avant la fin du mois de novembre une série de recommandations sur les stratégies et les priorités à mettre en œuvre, en fonction de ce que l'on saura de l'efficacité des vaccins dans les différents groupes de population. Ce point me paraît absolument critique.

L'autre aspect concerne la confiance. Les politiques vont avoir un rôle absolument majeur, en tant qu'initiateurs d'une démarche. Quelle politique mener pour faire en sorte que les professionnels de santé et la population soient suffisamment convaincus du bienfondé de cette vaccination et que la vaccination soit acceptée par et pour les groupes pour lesquels elle sera indiquée dans un premier temps ? Ceci suppose un énorme effort d'information, qui doit être bien faite, honnête, complète, transparente, notamment sur la question de savoir qui doit mener ces campagnes de vaccination et comment. C'est très important. Je crois qu'il faut essayer d'éviter au maximum que ceci apparaisse comme un message vertical des autorités vers la population. Il faudra autant que possible faire participer la société civile aux recommandations, aux préconisations et à l'information, par le biais notamment des très nombreuses associations existant dans le domaine de la santé et regroupées au sein d'un collectif. Faire participer ces personnes, qui sont très motivées par les questions de santé, de santé publique et de vaccination, à la réflexion et à l'information sur la politique vaccinale serait à mon avis très utile pour faciliter l'intermédiation entre les décisions politiques et le reste de la population.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Que répondre à un interlocuteur qui nous demanderait pourquoi avoir confiance en un vaccin créé en un an plutôt qu'en quinze ? Quels arguments utiliser pour indiquer que ce calendrier restreint ne doit pas susciter de peur particulière : faut-il se baser sur les résultats, sur la procédure ?

Serait-il possible de préciser les termes du débat sur les personnes qui seront chargées d'administrer le vaccin ? Comment le débat doit-il s'apprécier ?

Vous avez également indiqué que la logistique à mettre en œuvre varierait selon la population ciblée. Quels éléments devra-t-on prendre en considération ? Sur quelles expériences, bonnes ou mauvaises, s'appuyer pour appréhender cette question ?

Le rôle des associations et de leur collectif a aussi été mentionné : pourriez-vous nous en dire davantage ?

Je souhaiterais également aborder le rôle de l'OMS, notamment pour ce qui concerne la distribution du vaccin entre les pays : quels pays prioriser ?

Enfin, comment s'effectuera le choix du vaccin dans la commande d'un pays ayant souhaité disposer d'un nombre donné de dose ? S'appuiera-t-il sur des critères scientifiques, sur un mélange de critères scientifiques et d'éléments de souveraineté, sur des aspects de dépendance ? Connaissez-vous les termes du débat sur lequel nous aurons à arbitrer ?

**M. Patrick Berche.-** Sur le sujet de la confiance, nous travaillons actuellement surtout sur la base des communiqués de presse publiés notamment par Pfizer et Moderna, qui donnent très peu d'éléments en dehors des quelques pourcentages dont vous avez entendu parler. Je crois que la confiance viendra des publications scientifiques, soumises à la critique. Avant cela, il sera selon moi très difficile de prendre une décision en faveur de tel ou tel vaccin.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Durant la première vague épidémique, nous avons vu des journaux prestigieux se tromper complètement et publier des études rétractées par la suite, notamment le *Lancet* et le *New England Journal of Medicine*. Comment avoir la certitude que le processus sera plus rigoureux à l'avenir, alors que la pression est toujours considérable ?

**M. Patrick Berche.-** 32 000 publications sur la Covid ont été répertoriées au cours des six premiers mois de l'année, ce qui est absolument incroyable et a conduit à certains dérapages. Ainsi, le *Lancet* a mal contrôlé ses sources : il s'agit d'un problème de *peer review*.

**M. Alain Fischer.-** Il ne faut pas oublier, à côté de ces quelques articles rétractés, qui ont beaucoup fait parler, les très nombreuses autres publications. En dépit de ces quelques accidents, qu'il ne faut pas sous-estimer, le système a tout de même, globalement, relativement bien fonctionné.

Le garde-fou, au-delà des publications scientifiques, résidera dans le fait que ces vaccins, élaborés très rapidement, sont dès aujourd'hui et vont être l'objet d'une analyse rigoureuse par les agences réglementaires, à savoir pour ce qui nous concerne l'*European Medicines Agency* (EMA) à l'échelle européenne et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) au niveau français. L'une des garanties tiendra au fait que les règles qui pourraient aboutir à la mise sur le marché de ces vaccins, soit sous

forme de procédures d'urgence compte tenu du contexte de la pandémie, soit et ensuite selon une procédure régulière, ne dérogent pas aux éléments d'analyse sur la qualité du produit, la toxicologie, la sécurité d'emploi clinique (c'est là que l'on attend encore un peu plus d'informations) et le degré d'efficacité et de protection en fonction des diverses catégories de population. Les agences vont examiner tout cela et aucune autorisation de mise sur le marché ne sera donnée sans que des réponses n'aient été apportées à ces questions. L'OMS a d'ores et déjà donné des *guidelines*, qui rejoignent d'ailleurs celles existant pour d'autres vaccins, sur les conditions d'acceptabilité de la mise en place d'un vaccin contre la Covid. Pour la procédure d'urgence, la FDA a demandé qu'un certain taux d'efficacité soit démontré, qu'une protection soit garantie contre les formes les plus sévères et que l'on dispose au minimum de deux mois de recul. Même si ces éléments peuvent être discutés (le recul de deux mois est-il suffisant ?), ils constituent néanmoins des garde-fous assez solides. Pour la France, il faut compter sur deux niveaux d'évaluation, l'un à l'échelle européenne, l'autre nationale. L'EMA et l'ANSM travaillent sur ces vaccins comme elles le font habituellement sur les produits de santé.

**Mme Christine Rouzioux.-** Concernant la stabilité du virus, il m'apparaît qu'avec une expansion aussi importante du virus dans le monde entier, si des variants avaient émergé, potentiellement plus infectieux et plus transmissibles, nous le saurions déjà. Nous avons étudié plus de 200 000 séquences du virus et les séquences sur Spike sont plutôt rassurantes. On observe des mutations, mais elles n'impliqueront pas forcément des problèmes en termes de vaccination. Les deux souches danoises, différentes chez les visons, ne sont donc peut-être pas si préoccupantes. Les études ont pour l'instant été menées sur les anticorps de douze personnes infectées seulement. Les résultats ne sont donc pas assez nombreux pour pouvoir indiquer avec certitude que cette deuxième souche est vraiment différente.

**M. Alain Fischer.-** L'OMS a, comme je l'indiquais précédemment, défini des critères en matière d'évaluation des vaccins, qui servent de base pour le regard que chaque pays ou groupe de pays pose sur ce sujet. Elle aurait aimé aller plus loin, en mettant en place par exemple des systèmes de tests, notamment de tests d'anticorps neutralisants, à utiliser par tous les industriels, afin que des comparaisons d'efficacité des vaccins puissent être effectuées. L'OMS avait aussi proposé que les mêmes groupes contrôles puissent être utilisés dans différents essais cliniques, ce qui aurait facilité les comparaisons : or ceci n'a été suivi ni par les pays, ni par les industriels.

Néanmoins, l'OMS mène ses propres essais d'évaluation des vaccins à grande échelle, ce qui est un élément très positif.

Elle propose en outre une politique de distribution équitable des vaccins, avec l'objectif que 20 % de la population mondiale soit vaccinée, aussi bien dans les pays riches que dans les pays pauvres. Une initiative dénommée COVAX, relayée par la Communauté européenne et la France (bien que cette dernière ne se soit pas encore engagée financièrement), a été lancée en ce sens par l'OMS en collaboration avec une série d'organisations non gouvernementales, consistant idéalement à préacheter 2 milliards de doses de vaccin de différents industriels, avec l'idée de les distribuer équitablement à tous les pays, c'est-à-dire pour au moins 50 % à des pays à revenus faibles ou moyens. Ceci permettrait de faciliter l'accessibilité aux vaccins pour les pays les plus modestes.

Les limites de cette superbe initiative tiennent pour l'instant à son financement, qui est loin d'être acquis et repose sur la générosité de fondations non gouvernementales et la contribution des pays, dont peu, malheureusement, se sont encore engagés concrètement.

Le deuxième point non résolu est que même si COVAX parvient à acheter 2 milliards de doses et à les distribuer dans le monde, on sera encore très loin du compte, sachant qu'il faudra certainement 2 doses par individu et ce même si l'on ne vaccine pas les enfants. Il faudrait beaucoup plus de doses pour parvenir à une couverture vaccinale mondiale satisfaisante. Cette initiative nécessitera donc du temps pour prendre tout son essor et débordera largement au-delà de 2021.

Le dernier aspect, plus politique encore, réside dans le fait que, dans un monde rêvé, les recommandations de l'OMS seraient effectivement suivies d'effets dans les Etats : or comme vous le savez, ceci est loin d'être le cas aujourd'hui. Je vous rappelle ainsi que les Etats-Unis, même si l'on peut espérer qu'ils y reviennent bientôt, se sont retirés de l'OMS. Cette organisation est d'un côté une instance très bureaucratique, de l'autre une entité absolument indispensable, qui n'est malheureusement pas suffisamment soutenue et reconnue par les différents Etats.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Merci beaucoup. Je vous propose de procéder à un nouveau tour de table des questions des parlementaires.

**M. Gérard Longuet, sénateur, premier vice-président de l'Office.-** Y aurait-il un sens à distinguer au plan pratique, dans la mise en œuvre de la vaccination, la prescription de l'acte de vaccination ? Quel serait dans ce contexte le rôle du médecin par rapport à celui des personnels paramédicaux susceptibles d'intervenir ?

Ma deuxième question concerne la dimension économique. On parle de deux doses par individu et plusieurs milliards de personnes concernées : comment fixer un prix ? Ceci a-t-il un sens ? Ceci relève-t-il d'une négociation ?

**Mme Catherine Procaccia, sénateur, vice-présidente de l'Office.-** Pensez-vous concevable de lancer en France une campagne de vaccination à partir de vaccins différents ou doit-on nécessairement, pour des raisons d'équité et de confiance de la population, avoir recours à un seul vaccin ? Comment le gouvernement et les instances pourront-ils choisir si plusieurs vaccins arrivent sur le marché en même temps ?

Il avait été question au début de l'épidémie d'immunité collective. Pensez-vous qu'il soit possible d'y parvenir, en prenant en compte le nombre de contaminations observées et la vaccination ?

Un détail enfin : la possibilité d'une vaccination nasale a été évoquée lors de l'exposé introductif. De quoi s'agit-il précisément ?

**M. Jean-Luc Fugit, député.-** Quelles réflexions tirer de la situation que nous vivons en termes de santé globale, incluant la faune, la flore et l'être humain ? Avez-vous le sentiment qu'il s'agit d'une question de plus en plus prégnante, dans la communauté qui est la vôtre et au-delà ? Comment aborder ces sujets à l'avenir ?

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Pour ce qui est des personnes à risque, j'ai bien compris que le bienfondé de la vaccination dépendrait en grande partie des résultats relatifs à l'efficacité du vaccin dans les différents segments de population concernés. *Quid* des personnels en contact avec ces personnes à risque (infirmiers, personnels des EHPAD, etc.) ? Faut-il envisager une politique spécifique en la matière ?

*Quid* par ailleurs du débat sur la personne susceptible d'administrer le vaccin ? Est-ce à mettre en lien avec la forme, nasale ou autre, prise par la vaccination ? Nous avons par exemple vu que la fiabilité des résultats des tests PCR dépendait en grande partie de la rigueur avec laquelle les prélèvements avaient été effectués, donc de la personne chargée de les réaliser, au plus proche du patient.

**Mme Christine Rouzioux.-** L'organisation de la vaccination et la logistique correspondante dépendront de plusieurs éléments, à commencer par le vaccin lui-même : une conservation des doses à -80°C ou à -20°C aura des implications différentes, dans la mesure où il ne sera pas possible d'installer partout des congélateurs pour une conservation à -80°C, même si le ministère en a déjà commandé cinquante. Le vaccin qui se conserve à -20°C serait beaucoup plus facile à distribuer sur le territoire français. Si la décision est prise de procéder prioritairement à des vaccinations dans les EHPAD, ceci demandera également une organisation spécifique.

Il faut savoir que l'Allemagne est en train de s'organiser, avec la mise en place de grands barnums de vaccination dans les villes, dont 5 sites à Berlin.

De nombreux pays envisagent par ailleurs de vacciner prioritairement les soignants et l'ensemble des personnels des EHPAD, infectés à un niveau d'environ 20 % et susceptibles de contaminer les patients. Nos études montrent toutefois que les contaminations observées dans les EHPAD viennent essentiellement des visites des familles. De nombreux manques subsistent néanmoins dans notre connaissance des circuits et des conditions de contamination. Nous effectuons en effet le *tracing* en aval des cas identifiés et non en amont, alors que cela pourrait nous aider à comprendre la manière dont les gens se contaminent.

La stratégie sera différente si l'on veut vacciner en population générale les personnes âgées ne résidant pas en EHPAD : je suis d'accord sur le fait que la problématique est différente pour les personnes âgées de 65 ans et celles âgées de 85 ans. Je pense que l'immunité collective n'est pas la même dans les différentes tranches de population. On peut imaginer toutefois que cette immunité collective, pour l'heure assez faible puisqu'elle serait de l'ordre de 4 à 12 % selon les villes, pourrait atteindre 50 % avec la vaccination.

Faut-il tester ou non avant de vacciner ? Faut-il vacciner quelqu'un qui a déjà été infecté ? Je l'ignore. Les modèles animaux sur SARS-CoV-1 ont montré que certaines immunisations avaient été délétères. Il s'agit d'une vraie question.

**M. Alain Fischer.-** Je souhaiterais répondre à la question importante concernant les personnes chargées de la vaccination, laquelle rejoint d'ailleurs celle de la prescription. Un certain nombre de recommandations ont été formulées sur ce sujet dans un rapport auquel j'ai participé, au début juillet 2020 entre le Conseil scientifique présidé par le Pr. Delfraissy, le comité CARE et le comité de la vaccination dont je fais partie, et accessible sur le site du ministère de la santé. Notre proposition visait à rendre la vaccination la plus aisée possible. Si l'on vaccine *a priori* de façon prioritaire les professionnels les plus exposés (personnels soignants, caissières de supermarchés, chauffeurs de taxis, policiers, pompiers, ambulanciers, etc.), l'idée serait non seulement de permettre aux médecins généralistes de vacciner, mais aussi aux pharmaciens, aux infirmiers, sur les lieux de travail. Il faudrait imaginer toutes les modalités permettant de se faire vacciner facilement, dans le maximum d'endroits et par le plus de personnels soignants, en veillant bien évidemment à ménager au préalable des temps d'explication et d'information complète. Ceci passe par le fait que les professionnels de santé eux-mêmes soient convenablement informés et convaincus du bienfondé de cette vaccination.

La HAS est également en train de se pencher sur cette question et va émettre un avis très prochainement, une fois la consultation en cours terminée.

Concernant les aspects économiques, je sais que l'on dispose d'une idée des prix des vaccins ARN, qui seront probablement les plus chers, de l'ordre de 30 à 40 euros, ce qui est extrêmement élevé et posera problème. Si l'on multiplie ce prix par le nombre de personnes à vacciner, on aboutit en effet à des sommes astronomiques. Il est très probable que les vaccins d'autres classes, comme les vecteurs adénoviraux ou les protéines recombinantes, seront significativement moins onéreux ; on ignore toutefois à ce jour s'ils seront efficaces. Le coût de cette vaccination pour notre société, et plus encore à l'échelle mondiale, sera, quoi qu'il en soit, loin d'être négligeable. Ceci va de pair selon moi, même si cette démarche coûte un peu d'argent à la Caisse nationale d'assurance maladie, avec la préconisation que cette dernière couvre à 100 % le prix du vaccin. Ceci me semblerait légitime dans le contexte actuel et face à la nécessité de freiner autant que possible cette pandémie et toutes ses conséquences dramatiques, et ce même si le prix des premiers vaccins sera très élevé, trop élevé. Ceci renvoie à une négociation avec les industriels.

**Mme Christine Rouzioux.-** Il est évident que les industriels profitent de la situation. Il est temps que les autres vaccins arrivent, afin de faire baisser les prix.

**M. Alain Fischer.-** Il semblerait que les vaccins à vecteurs adénoviraux soient franchement moins chers.

**Mme Christine Rouzioux.-** Il convient de distinguer les adénoviraux répliquants et non répliquants.

**M. Alain Fischer.-** J'évoquais en l'occurrence les non répliquants. Selon les informations qui circulent, le vaccin élaboré par AstraZeneca serait beaucoup moins cher ; on aimerait toutefois savoir s'il est efficace...

**Mme Christine Rouzioux.-** Les vaccins non répliquants risquent fort d'être moins efficaces, puisque la dose immunogène est moindre.

**M. Alain Fischer.-** Si l'on raisonne en termes de types d'anticorps neutralisants, il apparaît que les résultats induits ne sont pas moins bons que ceux des vaccins ARN.

**Mme Christine Rouzioux.-** Dans l'article de *Nature*, se pose la question de savoir si les anticorps neutralisants ne sont pas une spéculation sur l'effet protecteur. La question du niveau d'immunité protectrice n'est pas si simple.

Quant à la vaccination par voie nasale, j'ai lu que les vaccins concernés n'étaient pas prêts et n'étaient pas encore en essais de phase 3.

**M. Patrick Berche.-** Ils ne sont effectivement pas encore prêts. Si j'ai bien compris, ils seraient administrés par aérosol.

**M. Alain Fischer.-** En effet ; ceci ne nécessiterait pas de piqûre.

**Mme Christine Rouzioux.-** La question de la rapidité de mise au point est intéressante. Je pense que l'épidémie n'a pas pris de cours les industriels. S'il est clair que beaucoup d'articles n'ont pas été revus par les pairs, les publications sur le sujet sont extrêmement nombreuses. Nous avons indéniablement bénéficié des évolutions survenues lors

des dix dernières années : les nanotechnologies et la possibilité d'insérer de l'ARN dans des nanoparticules ne sont pas des éléments nouveaux. Cette épidémie a simplement constitué une opportunité pour mettre ces techniques en œuvre. On peut toutefois se demander pourquoi ceci n'a pas été testé auparavant sur d'autres infections virales, respiratoires hivernales par exemple. Ceci représente un bond technologique absolument extraordinaire et une opportunité de tester ces technologies. Il est évident que cette situation effraie, mais il s'agit de développements majeurs.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Qui effectuera le geste vaccinal ?

**M. Patrick Berche.-** Il n'est pas obligatoire que ce soit un médecin. J'avais insisté sur le fait que l'exclusion du médecin généraliste de la procédure vaccinale en population générale était une erreur en 2009. Je suis toujours perplexe face à l'idée de centres de vaccination, car ceci génère, si l'on se réfère à l'expérience de 2009, des files d'attente de plusieurs centaines de mètres, ce qui est susceptible de contribuer à la propagation de la maladie si toutes les précautions ne sont pas prises.

La logistique et la communication constituent selon moi les deux points importants qui peuvent faire échouer une campagne de vaccination.

**Mme Christine Rouzioux.-** Les médecins généralistes ne pourront toutefois pas avoir des congélateurs à -80°C. Il s'agit d'une vraie limite.

**M. Alain Fischer.-** Le vaccin Pfizer doit certes être conservé à -80°C, mais résiste une semaine à +4°C.

**M. Patrick Berche.-** Le laboratoire Moderna indique que son vaccin doit être conservé à -20°C, mais peut résister à un ou deux jours à +4°C.

**M. Alain Fischer.-** La dernière annonce de Moderna faisait état hier d'une possibilité de conservation à +4°C pendant 30 jours. Ceci témoigne du caractère extrêmement évolutif de la situation, qui va dans le sens d'une simplification.

**M. Patrick Berche.-** Je suis assez réticent vis-à-vis de la mise en place de centres de vaccination, qui rassemblent les gens. Je pense que les vaccinations pourraient être effectuées par les médecins traitants, les pharmaciens d'officine (qui procèdent actuellement à des vaccinations contre la grippe), les infirmières libérales. Je ne pense pas qu'il soit absolument nécessaire d'avoir une prescription médicale.

**Mme Christine Rouzioux.-** Les pharmaciens sont déjà très occupés par la réalisation des tests !

**M. Patrick Berche.-** L'un des autres sujets à considérer est celui des porteurs sains et plus globalement des personnes dont la sérologie se révèle positive : faut-il les vacciner ? Une vaccination ne risque-t-elle pas de déclencher quelque chose ? Il faudrait avoir davantage d'informations. Ceci constitue un problème potentiel.

**M. Alain Fischer.-** Cette question rejoint un point plus technique, qui est que les anticorps peuvent paradoxalement aggraver une infection. Ceci n'a pas été constaté pour l'instant dans les différents essais de phase 3, mais a été observé dans d'autres contextes. Nous n'avons ni assez de recul, ni assez de personnes observées pour répondre à cette question. Nous y verrons plus clair d'ici quelques mois. Si de telles complications, qui ont pu

être observées dans le cadre par exemple d'un vaccin contre la dengue ou lors d'une réinfection par cette même maladie, n'ont pas été décrites dans le cadre des vaccins contre la Covid lorsque quelques centaines de milliers de personnes auront été vaccinées, alors ceci lèvera les craintes et incertitudes éventuelles quant au fait de vacciner une personne ayant déjà un certain degré d'immunité contre le SARS-CoV-2. Il faut attendre un peu pour avoir cette réponse, me semble-t-il.

Je peux tenter de répondre à la question sur l'immunité collective et l'idée selon laquelle, si 70 % de la population était immunisée, naturellement ou grâce à un vaccin, la circulation du virus s'arrêterait. Il faut savoir que l'on attend essentiellement deux qualités d'un vaccin.

La première, évidente, est la protection, c'est-à-dire le fait que l'individu vacciné ne fasse pas l'infection ou tout du moins de façon atténuée et bénigne. Ceci a l'air d'être plutôt le cas suggéré par les deux résultats que nous connaissons, sachant toutefois que ces données sont issues de communiqués de presse et non de publications scientifiques.

La seconde, absolument critique, est de savoir si le vaccin est protecteur à l'égard de la transmission du virus, autrement dit, dans notre jargon, s'il stérilise, c'est-à-dire si la personne vaccinée n'a plus de particules virales dans son oropharynx, donc ne peut plus infecter d'autres personnes. La réponse à cette question, qui pourrait être partiellement dissociée de la première, ne viendra que plus tard, car elle nécessite des observations de phase 4. Ce n'est qu'une fois que nous aurons cette réponse que nous pourrons savoir si un niveau suffisant d'immunité de groupe pourra être créé, qui permettrait de faire diminuer considérablement la circulation du virus. Il est vraisemblable que nous aurons ces réponses au mieux au deuxième semestre 2021.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Merci beaucoup. Nous retenons de vos différentes interventions plusieurs points sur lesquels nous avons besoin de davantage d'informations : ceci concerne notamment la conduite à tenir vis-à-vis des personnes à sérologie positive, la faculté d'empêcher la transmission ou encore les différentes caractéristiques des vaccins.

Nous notons également certains aspects majeurs sur lesquels vous avez souhaité attirer tout particulièrement notre attention, tels que l'importance d'une information en direction des professionnels de santé, de la dimension logistique, de la communication et d'une bataille sur le terrain des idées. J'observe que les points qui vous inquiètent le plus ne sont pas d'ordre scientifique, mais relèvent plutôt de la mise en œuvre.

Concernant la question du complotisme et de la confiance, je perçois deux ingrédients inflammables dans nos échanges. Le premier est celui des nanoparticules utilisées pour la transmission des ARN. Nous savons en effet à quel point ce terme est un mot clé qui sous-tend de nombreuses théories conspirationnistes, complotistes. Ceci a été le cas notamment à propos de Bill Gates, dont on a dit qu'il voulait prendre le contrôle de la population à l'aide de nanoparticules, de la 5G, etc. Les complotistes verront là une confirmation de leurs théories. Le deuxième élément tient au fait que la Chine est déjà en train de procéder à des vaccinations. Or je vous rappelle qu'une théorie circulait, à laquelle s'est d'ailleurs associé notre distingué collègue le Pr. Montagnier, selon laquelle le virus avait été fabriqué dans des laboratoires chinois, qui seraient les seuls à posséder l'antidote et en feraient évidemment bénéficier leurs ressortissants pendant que le monde entier continuerait à souffrir de la pandémie.

Au-delà de ces rumeurs complotistes, qu'il faudra trouver le moyen de désamorcer intelligemment, peut se poser la question, transmise par notre collègue Thomas Gassilloud, de savoir si l'on peut imaginer qu'à l'avenir une puissance prépare tout à la fois un virus, par biologie synthétique par exemple, et le vaccin correspondant, dans le but de se livrer à une sorte de guerre virologique mondiale ? Ceci relève-t-il de la pure science-fiction ou convient-il d'investir ce champ de réflexion et de préparer des éléments en la matière, pour être prêt le cas échéant à repérer et déjouer ce genre de démarche ? Ceci sort du cadre strict du Covid, mais nous profitons de votre présence, chers collègues, pour soumettre cette question à votre sagacité.

**M. Patrick Berche.-** Concernant les nanoparticules, il faut insister sur le fait qu'il s'agit de particules de lipides, biodégradables contrairement à d'autres nanoparticules.

Connaissant bien ce problème, l'idée qu'un pays comme la Chine développe une arme biologique et en même temps un vaccin pour protéger sa propre population (qui compte en l'occurrence quelque 1,4 milliard de personnes) me paraît impossible, car très difficile à mettre en œuvre. Il est probable que ce virus soit issu d'une contamination naturelle, dont l'hôte intermédiaire n'est certainement pas le pangolin, mais un autre mammifère que l'on n'est pas parvenu à isoler, contrairement aux deux précédentes épidémies de SARS et de MERS où l'on avait réussi à identifier le virus chez un hôte intermédiaire. Jusqu'ici un tel scénario n'a jamais été envisagé dans l'histoire des armes biologiques.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Ceci pourrait concerner d'autres pays que la Chine. Je comprends néanmoins de cette réponse qu'en l'état actuel des connaissances et sans doute pour longtemps, il existe un tel niveau d'incertitude par rapport à la production d'une protection qu'aucun dirigeant n'envisagerait de lancer un programme de cette nature.

**M. Patrick Berche.-** Là est tout le problème des armes biologiques, qui sont des microorganismes vivants susceptibles d'évoluer dans la population dans laquelle ils ont été lancés, de muter, de s'adapter et finalement de se retourner contre l'agresseur. C'est la raison pour laquelle, en 1942, les Japonais ont stoppé leur programme biologique : en effet, suite à des essais menés sur le terrain en Chine, les contaminations de puits auxquelles ils avaient procédé avaient généré des cas de choléra qui ont fait perdre 3 000 ou 4 000 hommes à l'armée japonaise.

**Mme Christine Rouzioux.-** Il me semble important d'attirer votre attention sur la nécessité de mettre en œuvre, encadrer et soutenir des réseaux de surveillance, au niveau français, mais aussi européen. Il faut que la circulation des différentes souches virales en cause dans les épidémies hivernales soient hautement surveillées. Nous disposons de centres de référence, mais il faut encourager cela et veiller à ce que le séquençage de ces souches soit réalisé le plus rapidement possible.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Quelles sont, au niveau européen, les institutions susceptibles de jouer un rôle en la matière ?

**Mme Christine Rouzioux.-** Chaque pays a ses propres réseaux de surveillance, mais il convient de les coordonner afin qu'ils travaillent ensemble, ce qui n'est pas forcément le cas.

**M. Alain Fischer.-** Il existe à l'échelle européenne l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

**Mme Christine Rouzioux.-** L'ECDC s'appuie sur les centres nationaux de référence, mais il est vraiment important qu'une surveillance fine se développe au niveau des territoires.

**M. Patrick Berche.-** Il est par ailleurs très important que soit publié quasiment chaque semaine un communiqué sur les éventuels effets secondaires rencontrés lors des essais. Ce sera en effet la cible privilégiée des conspirationnistes, qui s'appuient sur de tels éléments pour montrer que les vaccins sont délétères. Il est donc essentiel, pour obtenir la confiance de la population, d'avoir une communication claire et transparente sur ces points.

**M. Alain Fischer.-** L'ANSM a prévu de procéder ainsi et est très engagée dans cette voie.

Une question a été posée précédemment sur l'implication de la société civile. Les centaines d'associations d'usagers et de patients regroupées au sein de France Assos Santé sont très actives sur les problématiques de santé publique. Ce sont des gens remarquables, dont il faudrait selon moi très largement utiliser les ressources sur la question de la vaccination contre la Covid. Je pense que ces personnes ont beaucoup de compétences, sont très motivées et peuvent être des relais cruciaux sur toutes les questions de santé publique, entre le monde politique, les autorités sanitaires et la population.

**Mme Christine Rouzioux.-** Ces associations pourraient même être des relais de santé concrets, en s'occupant de vacciner leurs populations cibles.

**M. Alain Fischer.-** J'ai le sentiment que les interactions sont insuffisantes entre la sphère politique et ce monde associatif qui joue un rôle remarquable.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Nous vous remercions pour ces exposés et ce travail d'une qualité remarquable, réalisé dans un climat de grande confiance et un délai record. L'Office ne manquera pas de revenir vers vous si besoin, pour obtenir précisions et informations complémentaires.

Nous avons entendu notamment dans vos interventions qu'une communication régulière vous apparaissait être un élément clé. Ce sera le cas non seulement en direction de la population, mais aussi entre nous.

**M. Gérard Longuet, sénateur, premier vice-président de l'Office.-** Je remercie, au nom des collègues sénateurs, les deux académies qui se sont mobilisées pour répondre à notre sollicitation. Ce sont des partenaires réguliers, qui nous permettent d'apporter à l'ensemble des parlementaires des informations utiles. Les questions relatives à l'obligation vaccinale ou aux enjeux logistiques du déploiement de la vaccination sont ainsi des aspects éminemment pratiques, qui préoccupent les grands opérateurs de santé, les partenaires de la médecine, les personnels paramédicaux sur le terrain. Je pense que ce que nous avons entendu et les signaux d'alerte que vous nous avez transmis seront relayés par la voie parlementaire. L'Office est bien là dans son rôle, au cœur de l'actualité et du service rendu aux parlementaires, par une meilleure appréhension des questions scientifiques.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** Je partage totalement cette analyse et vous remercie très chaleureusement, chers amis académiciens, pour votre présence et la qualité des échanges que nous avons pu avoir ce matin. A très bientôt.

**M. Stéphane Piednoir, sénateur.-** Je souhaite avancer une suggestion. Le programme d'étude sur les conséquences de l'arrêt du projet de réacteur Astrid se poursuit. Thomas Gassilloud et moi proposons à l'Office d'organiser une audition publique de l'Autorité de sûreté nucléaire et d'autres acteurs, autour d'une note publiée par l'ASN sur demande du ministère de la transition écologique et solidaire (MTES) sur la possibilité de classer comme déchet l'uranium appauvri. Une telle décision serait une forme de condamnation de la filière des réacteurs à neutrons rapides.

Nous avions prévu d'auditionner l'ASN sur le sujet Astrid mais, s'agissant d'une note et d'une commande qui nous surprennent quelque peu, une audition élargie à l'ensemble de l'Office, une audition publique, sur le sujet « uranium appauvri », nous paraît tout à fait justifiée.

**M. Cédric Villani, député, président de l'Office.-** C'est effectivement un sujet très délicat et, dans le domaine nucléaire, le débat sémantique est très sensible ; les implications du reclassement que vous évoquez sont considérables. Je constate qu'il n'y a pas d'objection à la proposition de Stéphane Piednoir et Thomas Gassilloud, et celle-ci est donc approuvée.

### **Désignations de rapporteurs et d'un membre du conseil d'administration de l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra)**

L'Office doit maintenant procéder à quelques nominations.

Pour l'élaboration d'une note scientifique sur les neurotechnologies, dont nous avons déjà accepté le principe lors de notre réunion du 22 octobre, j'ai reçu la candidature de Patrick Hetzel, député. Je ne vois pas d'autre candidature ; en conséquence, Patrick Hetzel est nommé rapporteur de cette note scientifique.

Nous avons également décidé d'organiser une audition publique sur les *New Breeding Techniques* (ce qui désigne les nouvelles méthodes de modification et sélection génétiques, par exemple fondées sur la technique CRISPR-Cas9). Il semble d'ailleurs que ce sujet devra trouver des suites. Pour animer l'audition publique, j'ai reçu les candidatures de Catherine Procaccia, sénateur, et Loïc Prud'homme, député. Puisque je ne vois pas d'objection se manifester, il en est ainsi décidé.

Nous devons enfin désigner un député au conseil d'administration de l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA). Franck Menonville avait été désigné en février 2020 pour siéger au titre du Sénat et Bérangère Abba avait été désignée en septembre 2019 pour siéger au titre de l'Assemblée nationale. Celle-ci ayant été nommée membre du gouvernement, doit être remplacée. Nous avons approché Sylvain Templier, suppléant de Bérangère Abba, qui serait très honoré d'être ainsi désigné. Je ne vois pas se manifester d'objection et il en est donc ainsi décidé.

*L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques désigne :*

*– M. Patrick Hetzel, député, comme rapporteur d'une note scientifique sur les neurotechnologies ;*

*– Mme Catherine Procaccia, sénateur, et M. Loïc Prud'homme, député, comme rapporteurs de l'audition publique sur les New Breeding Techniques ;*

*– M. Sylvain Templier, député, comme membre du conseil d'administration de l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA).*

*La réunion est close à 11 h 20.*